

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE BROMATOLOGÍA Y NUTRICIÓN



TESIS DOCTORAL

**CRIPTORQUIDIAS Y XENOESTROGENICIDAD
POR PESTICIDAS EN LA PROVINCIA DE
ALMERÍA**

RAQUEL ALARCON RODRIGUEZ
GRANADA, 2004

A mis padres
A Dora, Anita y Antonio

AGRADECIMIENTOS

En este apartado de agradecimientos me gustaría dar las gracias a todas aquellas personas que han colaborado en la realización de esta Tesis Doctoral, con su ilusión y con sus aportaciones profesionales y personales.

Agradecer a mi gran amigo el Dr. D. Tesifón Parrón el haberme dado la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral, y otra mayor de poder compartir con él su sentido de la amistad y su excepcional calidad humana, envolviendo de ilusión este proyecto. Gracias por la confianza depositada en mí, por el entusiasmo transmitido, por tus horas de disposición y entrega, por tu tiempo infinito y paciencia ilimitada, por tus aportaciones en mi formación personal y profesional, así como por todos los momentos vividos y compartidos, imposible de olvidar.

A la Dra. Fátima Olea, por su continua disponibilidad, sus brillantes ideas y sus valiosas aportaciones en este trabajo de investigación.

Al Dr. Nicolás Olea por su profesionalidad e intensa dedicación en este estudio, ofreciendo la máxima disposición para la realización del mismo.

Al Dr. Carlos Orte con quién tengo la gran fortuna de compartir su amistad, por su apoyo incondicional en momentos difíciles, por sus fabulosos consejos, por su ilusión de ver finalizado este trabajo, por haberme permitido compartir con él gratos y entrañables momentos y por el cariñoso aprecio que te tengo, ¡¡muchísimas gracias Carlos!!.

Al personal de archivo del Hospital de Torrecárdenas y del Hospital de Poniente por facilitarme las historias clínicas revisadas en este estudio.

A todos aquellos amigos, en especial a Francisco Cabrera, Reme Madrid, Raquel Pareja y Mariola Sánchez, por su apoyo constante y su inestimable ayuda durante todo el periodo del Doctorado.

Agradecer de manera muy especial a Rosa, Carlos y Rocío, su infinita generosidad, acogiéndome en su casa con la máxima hospitalidad, soportándome hasta horas imprudenciales, así como por todo el tiempo robado de su vida familiar. ¡¡¡Millones de gracias!!!

A mi abuelo y a mis dos abuelas, desafortunadamente ausentes, agradecer todo su amor y sabiduría, enseñándome a vivir, amar y disfrutar la vida.

Por último, agradecer a mis padres la confianza depositada en mí, todo el esfuerzo realizado para mi formación personal y profesional, y darles las gracias porque todo lo que soy se lo debo a ellos.

ABREVIATURAS

ACO: Anticonceptivos orales
BBT: Butilbencilftalato
CDD: Clorodibenzo-p-dioxina
CL₅₀: Concentración letal 50
DBP: Dibutilftalato
DEHIP: Dietilhexilftalato
DES: Dietil estil bestrol
DDT: Dicloro difenil tricloroetano
DL₅₀: Dosis letal 50
DMP: Dimetilftalato
DOP: Dioctilftalato
GnRh: Hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias
HCG: Hormona gonadotrófica corial
MEHP: Monoetilhexilftalato
PCBs: Bifenilos policlorados
PCDF: Policloro dibenzofuranos
SHBG: Proteína transportadora de las hormonas sexuales
TCDD: 2,3,7,8- tetraclorodibenzo-p-dioxina
TLV: Valor límite umbral (Threshold Limit Value)
2,4-D: Ácido 2,4- diclorofenoxiacético
2,4,5-T: Ácido 2,4,5- triclorofenoxiacético

INDICE

I.- INTRODUCCION

A. BASES RACIONALES DEL ESTUDIO

1. SISTEMAS HORMONALES IMPLICADOS EN LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

- 1.1. Hormonas sexuales femeninas. Tipos1
- 1.2. Estructura y síntesis de las hormonas sexuales1
- 1.3. Funciones de los estrógenos: efectos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios7
- 1.4. Efecto estrogénico extrasexual10

2. ESTRÓGENOS AMBIENTALES, XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS, XENOESTRÓGENOS, DISRUPTORES ENDOCRINOS Ó MODULADORES ENDOCRINOS

- 2.1. Concepto de disruptores endocrinos, xenoestrógenos ambientales ó moduladores hormonales. Mecanismos de acción13
- 2.2. Orígenes del problema14
- 2.3. Contaminantes sintéticos con efecto disruptor hormonal18

3. PLAGUICIDAS CON ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

- 3.1. Concepto de plaguicida. Clasificación29
- 3.2. Plaguicidas más usados en la zona de estudio (Almería)35
- 3.3. Factores de exposición y toxicidad por plaguicidas39
- 3.4. Efectos derivados de la exposición42
- 3.5. Medidas del riesgo de exposición. Dificultades técnicas.....50

4. CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS DE LA PROVINCIA DE ALMERÍA52

B. PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS AMBIENTALES Y ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL MASCULINO: CRIPTORQUIDIAS	
1. CRIPTORQUIDIAS	60
1.1. Características clínicas de la criptorquidia	60
1.2. Epidemiología de la criptorquidia	63
2. ESTUDIOS ECOLÓGICOS	71
II.- JUSTIFICACIÓN	73
III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	76
IV.- PERSONAS Y METODOS	78
1. Características del estudio	79
2. Periodo de estudio	79
3. Población de estudio	80
4. Criterios de selección	80
5. Criterios de comparación geográficos	82
6. Análisis estadístico.....	83
6.1. Variables de estudio.....	83
6.2. Análisis univariante.....	86
6.3. Análisis bivariante.....	86
7. Soporte informático.....	86
V.- RESULTADOS	88
1. Resultados correspondientes a las variables de estudio	89
2. Análisis bivariante	127
3. Estudio comparativo entre distritos	159
VI.- DISCUSIÓN	161
1. Discusión de los métodos.....	165
1.1. Diseño del estudio.....	165
1.1.1. Problemas en la valoración de la exposición.....	165
1.1.2. Problemas en la determinación del efecto.....	167
1.1.3. Problemas de diseño.....	169

2. Problemas con el análisis estadístico	171
VII.- CONCLUSIONES	172
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	175

INTRODUCCIÓN

A. BASES RACIONALES DEL ESTUDIO

El presente Proyecto de Tesis Doctoral tiene su justificación en el marco de las hipótesis que se presentan:

1. SISTEMAS HORMONALES IMPLICADOS EN LA DISRUPCIÓN ENDOCRINA

1.1. Hormonas sexuales femeninas. Tipos

Existen dos tipos de hormonas sexuales femeninas, los estrógenos y los gestágenos. Los estrógenos son sustancias que pueden producir el estro ó celo en los animales de experimentación (González y del Sol, 1.986). El más importante de los estrógenos es la hormona llamada *estradiol*, concretamente el β -estradiol, otros son la estrona y el estriol, todos ellos intervienen en la proliferación y en el crecimiento de células específicas del cuerpo y se encargan del desarrollo de la mayor parte de los caracteres sexuales secundarios de la mujer y pueden tener efectos sobre el hombre. El progestágeno más importante es la *progesterona*. Los progestágenos se encargan casi por completo de la preparación del útero para el embarazo y de las mamas para la lactancia.

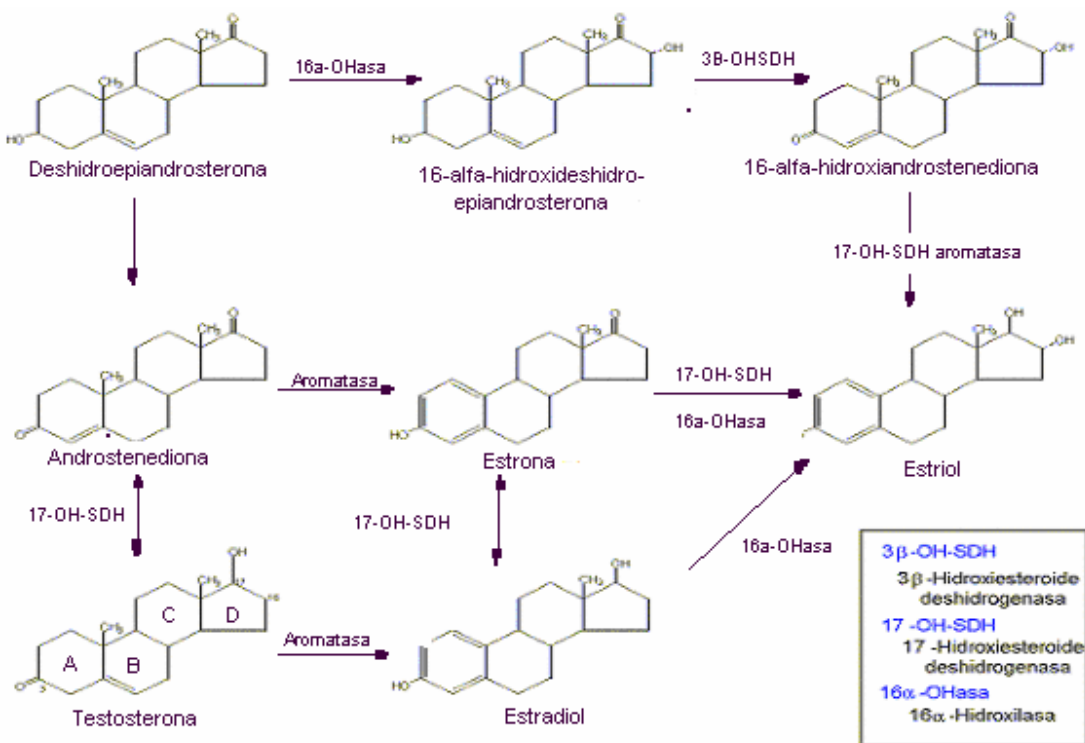
La secreción de estrógenos y gestágenos experimenta una serie de variaciones cíclicas. Estas variaciones en la producción de estrógenos y gestágenos constituye la base del ciclo menstrual (Vilardell, 1.988).

1.2. Estructura y síntesis de las hormonas sexuales

Todas las hormonas esteroideas tienen la estructura básica del ciclopentanoperhidrofenantreno, que está formado por tres anillos bencénicos, constituidos cada uno por seis átomos de carbono y un anillo ciclopentano, formado por cinco átomos de carbono. Los anillos bencénicos se denominan A, B y C, y el ciclopentano: D.

El anillo fenólico A es la principal característica estructural, de la cual depende la unión selectiva y de alta afinidad a receptores de estrógenos (Jordan y cols., 1.987; Duax y cols., 1.984).

Existe la tendencia a utilizar en la nomenclatura de las hormonas esteroideas el núcleo central básico del que proceden. Hay tres compuestos básicos: el estrano, pregnano y androstano.



Los átomos de H pueden ser reemplazados por cadenas laterales, particularmente por grupos hidroxilos y cetónicos. Para indicar estas sustituciones, se expresa el número de átomos de carbono en que tiene lugar la sustitución si ésta es α ó β (Goodman y Gilman, 1.996).

Los estrógenos y la progesterona son hormonas esteroideas que se sintetizan en los ovarios, principalmente a partir del colesterol sanguíneo que hay en sangre, pero también en menor cantidad a partir de la acetilcoenzima A, de la que pueden combinarse moléculas múltiples para formar el núcleo esteroide apropiado. En este proceso de síntesis, la progesterona y la testosterona se sintetizan en primer lugar, después, en la fase folicular del ciclo ovárico, antes de que puedan abandonar los ovarios, casi toda la testosterona y gran parte de la progesterona son convertidas en estrógenos por las células granulosas. Durante la fase luteínica del ciclo, se forma mucha más progesterona de la que se convierte, lo que explica la liberación de dicha hormona en esta fase del ciclo. Incluso así, la cantidad de testosterona secretada a la circulación por los ovarios es una decimoquinta parte de la liberada por los testículos (Guyton, 1.995).

1.2.1.Estrógenos

En la especie humana, los estrógenos se producen fundamentalmente en el ovario, testículo, glándulas suprarrenales y en la placenta. También pueden ser producidos, en menor escala, en otros lugares del organismo.

Nos vamos a ocupar solamente de los estrógenos producidos en el ovario. El ovario sintetiza fundamentalmente estradiol, en menor cantidad estrona y en muy pequeñas cantidades, estriol. Estas tres hormonas están constituidas por el

núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno, cuyo anillo A es aromático (fenólico), tienen 18 átomos de carbono con un grupo metilo unido al carbono 13 y un grupo hidroxilo en el carbono número 3 (González y del Sol, 1.986).

En las mujeres no embarazadas, sólo los ovarios secretan estrógenos en cantidades importantes, aunque también las cortezas suprarrenales los secretan en mucha menor magnitud. Durante el embarazo, la placenta secreta, así mismo, gran cantidad de estrógenos.

El estrógeno principal, secretado por los ovarios, es el *β-estradiol*, también producen cantidades pequeñas de estrona, pero la mayor parte de ésta última se forma en los tejidos periféricos a partir de los andrógenos que secretan las cortezas suprarrenales, las células de la teca y el estroma ovárico. El estriol es un producto oxidativo derivado tanto del estradiol como de la estrona y su conversión ocurre, sobre todo, en el hígado.

La potencia estrogénica del *β-estradiol* es 12 veces la de la estrona y 80 veces la del estriol. Si se consideran estas potencias relativas, el efecto estrogénico total del *β-estradiol*, equivale al de los otros dos estrógenos juntos. Por este motivo se considera que el *β-estradiol* es el estrógeno principal, aunque no se puede decir que los efectos estrogénicos de la estrona sean insignificantes (Guyton, 1.995).

Existen multitud de sustancias no sintetizadas por el organismo con efectos estrogénicos, una de las más características, que además, ha sido una de las primeras sintetizadas fue el dietilestilbestrol (DES). El DES es un estrógeno no esteroide similar desde el punto de vista estructural al estradiol cuando se observa en la conformación trans (Goodman y Gilman, 1.996).

El dietilestilbestrol es tan potente como el estradiol en casi todas las valoraciones, pero es activo por vía oral y tiene vida media más prolongada en el organismo. El dietilestilbestrol, prácticamente en desuso, tiene importancia histórica porque su introducción como un estrógeno económico, abundante y activo por vía oral, en una época en que los productos naturales eran escasos, fue una piedra angular en el perfeccionamiento del tratamiento endocrino eficaz (Dodds y cols., 1.938).

El DES comenzó a aplicarse a toda mujer embarazada que tuviera una deficiencia estrogénica, para evitar la aparición de abortos y partos prematuros, empezando a utilizarse indiscriminadamente en todo embarazo como fortificante, inclusive en situaciones no patológicas como para suprimir la lactancia, para los sofocos de la menopausia así como anticonceptivo de la mañana siguiente.

Dieckmann y colaboradores, a principios de los años 50, realizaron un ensayo clínico a doble ciego para analizar el valor terapéutico del DES durante el embarazo (Toppari y cols., 1.996). Este estudio consistió en administrar a 840 mujeres embarazadas dietilestilbestrol y a 806 se le administró un placebo; todas las mujeres tenían un edad gestacional comprendida entre la semana 7 y 20 y recibieron dosis crecientes de DES hasta la semana 35. Los resultados mostraron que este tratamiento no era eficaz para prevenir abortos y complicaciones en el embarazo, observándose en el reanálisis posterior de los datos del estudio, que el DES se relacionaba con un incremento significativo del número de abortos, muertes neonatales y nacimientos prematuros.

Algunos de los hijos e hijas expuestos al DES intraútero han sido observados desde 1.970, detectándose un elevado número de anomalías en la estructura y función de los órganos reproductores (Toppari y cols, 2.002). Un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Ciencias Ambientales y Sanitarias, empezó a trabajar con ratones observando que el cáncer vaginal, que no se daba

en ratones, aparecía al ser tratados con DES las ratas preñadas, consiguiendo inducir adenocarcinomas en la vagina y malformaciones en el útero de ratones hembras y diversas anomalías como testículos atrofiados ó sin descender; el Instituto informó de la posibilidad de que los “hijos del DES” tuvieran criptorquidia antes de que se observara en ellos, como posteriormente se hizo, además de quistes en el epidídimo, tumores genitales y problemas de fecundidad, y la característica persistencia del conducto de Müller, el cuál, desaparece en el desarrollo normal del feto masculino. Debido a que los “hijos del DES” no adquieren cánceres tan llamativos, no han sido estudiados como las “hijas del DES”, pero existen claras evidencias de que presentan mayor proporción de penes atrofiados, testículos no descendidos y espermatozoides anormales.

Los estudios realizados tanto en humanos como en animales, se han realizado sólo en la descendencia y no en las madres expuestas a esta sustancia química (Fielden, 2.002), lo que prueba que los efectos estrogénicos son diferentes en el periodo embrionario, estado crítico de mayor sensibilidad, que en la vida adulta (Newbold, 1.995).

1.2.2. Progestágenos

El progestágeno más importante es la progesterona. Sin embargo, se secreta también, junto con ella, pequeñas cantidades de otro progestágeno, la 17- α -hidroxiprogesterona, que tiene en esencia las mismas acciones. A efectos prácticos, suele ser adecuado considerar que la progesterona es el único progestágeno importante.

En la mujer no embarazada, los ovarios secretan progesterona en cantidades importantes sólo durante la mitad final de cada ciclo ovárico, cuando es producida por el cuerpo lúteo. Sólo aparecen cantidades minúsculas de

progesterona en el plasma durante la primera mitad del ciclo ovárico, secretada casi por igual en ovarios y cortezas suprarrenales. Sin embargo, la placenta secreta también cantidades muy grandes de esta hormona durante el embarazo, en especial después del cuarto mes de gestación (Guyton, 1.995).

1.3. Funciones de los estrógenos: efectos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios

La principal función de los estrógenos es causar proliferación celular y crecimiento de los tejidos en los órganos sexuales y otros relacionados con la reproducción.

1.3.1. Efecto sobre el aparato reproductor femenino

Sobre la vulva, los estrógenos tienen una acción trófica, que es mucho menos evidente en la especie humana que en otros animales. No se ha podido describir un ciclo histológico de los genitales externos.

Sobre la vagina, los estrógenos producen una intensa acción proliferativa, originando un aumento de la multiplicación celular. En ausencia de estrógenos, la vagina está revestida de un epitelio escamoso adelgazado. Histológicamente los frotis obtenidos por recogida del material celular descamado del epitelio vaginal evidencian con toda claridad el ciclo menstrual. (González y del Sol, 1.986)

Durante la infancia, los estrógenos son secretados en muy pequeñas cantidades, y en la pubertad su secreción aumenta hasta 20 veces ó más. Es entonces cuando los órganos sexuales femeninos pasan de ser infantiles a presentar los caracteres de la vida adulta. Las trompas de Falopio, el útero y la vagina aumentan de volumen, también se desarrollan los genitales externos, se

deposita la grasa en el monte de Venus y labios mayores, con agrandamiento considerable de los labios menores (Guyton, 1.995)

Durante los primeros años que siguen a la pubertad, las dimensiones del útero aumentan al doble ó al triple, también es importante el aumento del volumen que ocurre en el endometrio por influencia de los estrógenos.

Sobre el cuello uterino, los estrógenos producen un aumento de la anchura del conducto endocervical y del orificio cervical externo, que alcanza su máximo en el momento de la ovulación. El epitelio del ectocérvix también experimenta modificaciones bajo la acción de los estrógenos, favorables a la penetración de los espermios, al contrario que la progesterona que induce modificaciones contrarias a los estrógenos.

La secreción cervical también se modifica, formando redes de filamentos más fluidos bajo la acción estrogénica, favoreciendo el ascenso de los espermatozoides, y más tupida bajo la acción de los gestágenos impidiendo el ascenso de estos (Odell, 1.971). Sobre el endometrio, los estrógenos inducen en la primera mitad del ciclo, crecimiento y proliferación, la progesterona induce cambios secretorios y vasculares en la segunda fase del ciclo endometrial (Goodman y Gilman, 1.996).

Sobre el miometrio, los estrógenos actúan tanto en el orden morfológico como en el funcional. Inducen el crecimiento del útero y estimulan ó potencian la dinámica uterina a la oxitocina.

En cambio, la progesterona tiene una acción sedante sobre la musculatura uterina y fácilmente disminuye la respuesta a la oxitocina.

Sobre las trompas de Falopio los estrógenos tienen un efecto modificador del revestimiento mucoso similar al que ejercen sobre el endometrio uterino, con aumento de células epiteliales ciliadas.

También se producen modificaciones en la contractilidad de las trompas. Doyle (1.951) demostró que en las proximidades de la ovulación las contracciones tubáricas tienen una frecuencia de 8-12 por minuto, el doble ó el triple que en otros momentos del ciclo.

La progesterona induce cambios secretorios de las células del epitelio tubárico, estimulando considerablemente la actividad de los cilios, que siempre se mueven en dirección al útero.

1.3.2. Efecto sobre las mamas

Originariamente, las mamas en ambos sexos son exactamente iguales, y bajo la influencia de las hormonas apropiadas se producen modificaciones (Guyton, 1.995).

Se ha descrito una fase de reposo preovulatoria y una fase de proliferación postovulatoria, lo que conduce a un aumento de la mama que es máximo unos días antes del comienzo de la regla. Este aumento de la mama está condicionado por la acción de la progesterona, que también produce crecimiento de los conductos glandulares y dilatación de los conductos excretores, probablemente inducidos por los estrógenos. Después de la menstruación, la mama entra en un periodo de involución (fase de regresión)(González y del Sol, 1.986).

En resumen, los estrógenos estimulan el desarrollo de las mamas y el aparato productor de leche, también son causa de la aparición de las

características de la mama femenina madura, pero no completan el trabajo de convertir las mamas en órganos productores de leche (Guyton, 1.995).

1.4. Efecto estrogénico extrasexual

1.4.1.Efecto sobre el metabolismo óseo

Los estrógenos actúan sobre el metabolismo del calcio y del fósforo, así mismo, aumentan la actividad osteoblástica, por lo que, la mujer, al llegar a la pubertad acelera el crecimiento durante unos años.

También tienen otros efectos sobre el crecimiento esquelético, provocan la soldadura de las epífisis con las diáfisis de los huesos largos. Este efecto es mucho más intenso en la mujer que el de la testosterona en el varón. En consecuencia, el crecimiento de la mujer suele cesar unos años antes que el del varón.

Después de la menopausia, y en la castración quirúrgica los ovarios no secretan estrógenos, ó lo hacen en muy pequeña cantidad esta deficiencia de estrógenos conduce a : 1) disminución de la actividad osteoblástica de los huesos, 2) disminución de la matriz ósea y 3) menor depósito de calcio y fosfato en el hueso (Guyton, 1.995).

1.4.2.Efecto sobre el depósito de proteínas

Los estrógenos provocan un ligero aumento de la proteína corporal total, según demuestra el balance nitrogenado ligeramente positivo que aparece cuando se administran estrógenos (Guyton, 1.995)

1.4.3.Efecto sobre el metabolismo lipídico

Los estrógenos actúan también sobre el metabolismo de los lípidos, incrementando la lipemia y la colesterolemia (González y del Sol, 1.986).

Los depósitos de grasa producidos por los estrógenos en mamas y tejidos subcutáneos en determinadas regiones constituyen características femeninas (Goodman y Gilman, 1.996).

1.4.4.Efecto sobre la piel

Los estrógenos hacen que la piel tome una textura especial, blanda y lisa y pueden hacer que la piel se vuelva más vascularizada de lo normal, este efecto muchas veces coexiste con un aumento de temperatura de la piel.

La administración de estrógenos prevendría la sequedad de piel y evitaría las arrugas (Dunn, 1.997).

1.4.5.Efecto sobre el equilibrio electrolítico

La similitud entre los estrógenos y las hormonas corticosuprarrenales es manifiesta. Así pues, los estrógenos, como la aldosterona y otras hormonas corticosuprarrenales, inducen retención de sodio, cloruros y agua en los túbulos renales. Sin embargo, este efecto de los estrógenos es leve y rara vez tiene importancia, excepto durante el embarazo (Guyton, 1.995).

1.4.6.Efecto sobre la enfermedad de Alzheimer

Un estudio realizado por Tang y cols. en 1.998, parece demostrar que los estrógenos pueden retrasar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y disminuir el riesgo de desarrollarla.

1.4.7.Efectos sobre la distribución del pelo

Los estrógenos no modifican de forma considerable la distribución del pelo, pero éste se desarrolla en la región pubiana y en las axilas después de la pubertad. Es probable que este crecimiento dependa sobre todo de los andrógenos producidos por las suprarrenales (Guyton, 1.995).

1.4.8.Funciones intracelulares de los estrógenos

Los estrógenos circulan en la sangre sólo durante unos pocos minutos antes de ser transportados a las células diana. Una vez que penetran en ellas, se combinan en un plazo de 10-15 segundos con una proteína "receptora" del citoplasma y en seguida, combinados con esta proteína, migran hacia el núcleo, interactuando de forma específica con determinadas porciones del ADN cromosómico e iniciando de inmediato el proceso de transcripción, por tanto, en el transcurso de pocos minutos, comienza a producirse ARN. Además, en unas cuantas horas, aumenta también la producción de ADN, dividiéndose más rápidamente las células. El ARN difunde al citoplasma, aumentando la síntesis de proteínas y modificando en consecuencia las funciones celulares.

Una de las principales diferencias entre el efecto anabólico proteico de los estrógenos y el de la testosterona es que las hormonas femeninas ejercen sus efectos de forma casi exclusiva sobre determinados órganos diana, como el útero, las mamas, el esqueleto y algunas zonas del organismo ricas en tejido graso, mientras que la testosterona posee acciones más generales (Guyton, 1.995).

2. ESTRÓGENOS AMBIENTALES, XENOBIÓTICOS ESTROGÉNICOS, XENOESTRÓGENOS, DISRUPTORES ENDOCRINOS Ó MODULADORES ENDOCRINOS

2.1. Concepto de disruptores endocrinos, xenoestrógenos ambientales ó moduladores hormonales. Mecanismos de acción

Los disruptores endocrinos son alteradores hormonales. Sustancias químicas que suplantán a las hormonas naturales, transformando los procesos normales de reproducción y desarrollo (Skakkebaek y cols., 2.001).

También se denominan xenoestrógenos ó moduladores hormonales y se podrían definir como sustancias que mimetizan a los estrógenos naturales y que han sido identificados en los seres vivos, no siendo productos naturales de los mismos y por tanto de procedencia exógena, en la mayoría de los casos de su entorno medioambiental cercano.

Estas sustancias tendrían efecto estrogénico sobre los seres vivos con modificaciones endocrinas y acciones sobre órganos diana de estrógenos, que suponen, cambios morfológicos de gran importancia clínica y epidemiológica (Toppari y cols., 1.996).

Los xenobióticos estrogénicos actúan a dosis muy bajas, presentan distintos mecanismos de actuación y comprenden a un gran número de sustancias con estructuras químicas muy diferentes.

En la Comunicación “Estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos”, de la Comisión de las Comunidades Europeas (COM (1.999)706

final) al Consejo y al Parlamento Europeo, se citan los mecanismos de actuación de los disruptores endocrinos, que incluyen ((COM) 262 final, 2.001):

1. Mimetizar la acción de las hormonas, por ejemplo, los que actúan como estrógenos se denominan estrógenos ambientales, entre estos se encuentran el dicloro difenil tricloroetano (DDT), algunos bifenilos policlorados (PCBs) y muchos fitoestrógenos.
2. Antagonizar la acción de las hormonas, antiestrógenos ó anti-andrógenos.
3. Alterar su patrón de síntesis, metabolismo y secreción.
4. Modular los niveles de los receptores correspondientes.

Como resultado, se produce una alteración del sistema hormonal que puede tener consecuencias neurológicas, inmunológicas, endocrinas y reproductivas, ya que las hormonas están implicadas en el control de la reproducción, coordinación de órganos, organización del cerebro y del metabolismo, entre otras (Parrón y cols., 1.996).

La elevada probabilidad de entrar en contacto con estas sustancias al tratarse de sustancias existentes en nuestro entorno próximo hace necesario prestar una atención especial al tema.

2.2. Orígenes del problema

Tras el informe elaborado por el Parlamento Europeo en 1.998 sobre alteradores endocrinos, se realizó una investigación, dirigida por Niels Skakkebaek, sobre la calidad del semen del varón.

Niels Skakkebaek, especialista en reproducción de la Universidad de Copenhague, había observado que las anomalías de los espermatozoides

iban en aumento, mientras que su número iba decreciendo. También observó una baja densidad de espermatozoides y células anormales en los testículos de hombres que más adelante desarrollaban este tipo de cáncer. Al mismo tiempo, la incidencia del cáncer testicular había aumentado en este país, así como ciertas anomalías genitales, el no descenso testicular o acortamiento de los conductos urinarios en niños (Skakkebaek y cols., 2.001).

Revisando estudios realizados en la fauna de los Grandes Lagos que llevaban encabezados como “declive de población”, “efectos en la reproducción”, “tumores”, “decaimiento”, “supresión de la inmunidad” y “alteraciones de la conducta”, se identificaron diversas especies afectadas: águila calva, trucha de lago, gaviota argétea, visón, cormorán, nutria, cormorán de Florida, tortuga mordedora, charrán común, salmón coho, estos animales tenían algo en común, eran eslabones finales de la cadena alimentaria: depredadores de alto nivel que se alimentaban del pescado de Los Grandes Lagos (Colborn y cols., 1.993).

Aunque la concentración de contaminantes como los PCBs era tan baja en el agua de los Grandes Lagos que no se podían medir con los procedimientos corrientes de análisis de aguas, estas sustancias químicas persistentes se concentran en los tejidos y se van acumulando exponencialmente al pasar de un animal a otro e ir ascendiendo por la cadena alimentaria. Siguiendo este proceso de magnificación, la concentración de un compuesto químico persistente, que resiste la descomposición y se acumula en la grasa del cuerpo, puede llegar a ser 25 millones de veces mayor en un depredador como la gaviota argétea que en el agua de un lago.

Los problemas de salud se manifestaban principalmente en su descendencia. Aunque las culpables parecían ser las sustancias encontradas en los cuerpos de los padres, actuaban como venenos de segunda mano, que se transmitían de una generación a otra y mataban a los embriones y recién nacidos.

Casi todos los procesos de desarrollo defectuoso se podían achacar al sistema endocrino. Los venenos de segunda mano eran disruptores del funcionamiento de las hormonas (Colborn y cols., 2.001).

En la reunión celebrada en 1.991, en Wingspread de Racine, Wilconsin, la bióloga Theo Colborn, representante en el Congreso Americano de la Organización de Defensa de los Animales y una de las autoras del libro “Nuestro futuro robado”, convoca a 25 científicos de diferentes campos para estudiar las causas de los trastornos en el comportamiento sexual de la fauna de los Grandes Lagos (EEUU).

En “Las actas de la reunión de Wingspread” se advierte de los daños ocasionados sobre las especies animales expuestas a ciertos compuestos químicos. Y se incluye una lista de estas sustancias que pueden interferir en el equilibrio normal hormonal en especies animales y en el hombre: DDT, kepona, toxafeno, dieldrín, metoxicloro, endosulfán, algunos PCB, dioxinas, bisfenol-A, alquilfenol y ftalatos. Sustancias químicas que se comportan en el ser humano como estrógenos; son xenoestrógenos.

En la especie humana, una exposición cotidiana y mantenida a los estrógenos, produce patologías que van desde el cáncer de mama ó el de próstata a alteraciones del desarrollo embriológico ó simples alteraciones funcionales. La pregunta es ¿ocurrirá lo mismo con la exposición a los Xenoestrógenos? (Olea N, 2.001).

En 1.993 se publica un trabajo (Colborn y cols.,1.993) en el que se explicitan los efectos de los disruptores endocrinos sobre la fauna entre los que destacan: alteraciones en peces (Moccia, 1.981), descenso de la fertilidad en pájaros (Shugart, 1.980), peces (Leatherland, 1.992), moluscos (Gibbs, 1.988) y mamíferos (Reijnders, 1.986), función alterada de tiroides en pájaros (Moccia, 1986), descenso en la puesta de huevos en peces (Mac, 1.988), pájaros (Kubiak, 1.989) y tórtolas (Bishop, 1.991), “desmasculinización” y feminización en peces

macho (Munkittrick, 1.991), pájaros (Fry, 1.981) y en mamíferos (Beland, 1.989), alteraciones de la Inmunidad en pájaros (Erdman, 1.988) y en mamíferos (Martineua, 1.988), desfeminización y masculinización en peces hembra (David, 1.992), gasterópodos (Ellis, 1.990) y pájaros (Fry, 1.981).

Muchos de estos efectos fueron descritos en áreas con un gran uso de pesticidas como los Grandes Lagos en Norte América (Colborn, 1.990).

El problema preocupó tanto a la Industria Química que el 14 de Junio de 1.996 creó el “Endocrine Modulators Steering Group: (EMSG)”, el cuál elabora un Boletín titulado Moduladores Endocrinos (Editado por FEIQUE).

La Agencia Medioambiental del Reino Unido había encargado un estudio, de tres años de duración, porque se había observado que los peces macho, que vivían cerca de los puntos de vertido, comenzaban a presentar características propias de los peces hembra, incluyendo su capacidad para producir una proteína de la yema de huevo, la vitelogenina, que normalmente se encuentra solamente en las hembras .

Los científicos sospecharon que la sobrecarga hormonal en los ríos venía producida por la “píldora” ó por los productos químicos “imitadores” de las hormonas. Pero encontraron que los afluentes de aguas residuales contenían solamente tres hormonas activas. Dos de ellas eran estrógenos naturales femeninos (la estrona y el 17β -estradiol), y la otra era un estrógeno sintético que se encuentra en la “píldora” (el etinilestradiol), que en la mayoría de las ocasiones se encontraban por debajo del límite de detección (Feique, edición especial, diciembre 1.996).

Los científicos están perplejos ante el hecho de que las hormonas sobrevivan en las plantas de tratamiento ya que normalmente se neutralizan al abandonar el cuerpo humano. Deben “entrar en actividad “ de nuevo por la acción de bacterias que rompan su recubrimiento protector.

Por esas fechas se publican los resultados de un estudio realizado en el Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de Granada realizado por García Rodríguez titulado “Exposición a pesticidas y Criptorquidismo. Evidencia geográfica de posible asociación” (García y cols.,1.996) .

Dicho estudio ecológico, se realizó en la provincia de Granada (España) para buscar la incidencia de orquidopexia en diversos lugares de la misma y relacionarlas con el uso de plaguicidas en esos lugares.

Las razones de orquidopexias fueron estimadas en el periodo comprendido entre 1.980 y 1.981 en todos los municipios con centros de salud atendidos por el hospital universitario de Granada. Se tomó una muestra al azar con varones de edad comprendida entre 1 y 16 años. A cada municipio se le asignó un nivel, de uno a cuatro, en función del uso de pesticidas.

Las razones de orquidopexia tendían a aumentar en distritos cerca de la costa mediterránea, donde la agricultura intensiva está extendida.

2.3. Contaminantes sintéticos con efecto disruptor hormonal

Entre los contaminantes sintéticos se hallan gran cantidad de sustancias con efectos persistentes y bioacumulativos que incluyen algunos plaguicidas, productos químicos industriales, otras sustancias sintéticas y ciertos metales pesados.

Las sustancias químicas disruptoras endocrinas en cantidades pequeñas, pueden tener un relevante efecto acumulativo. No obstante, no tiene por qué tener la misma repercusión sobre todos y cada uno de los individuos expuestos, destacando como momento crítico, las etapas embrionaria, fetal y la primera infancia, hecho que otorga a la exposición materna unas peculiaridades particulares y sitúa a la mujer en edad fértil como punto de atención de la mayoría

de los estudios en la disrupción endocrina (Statement 1.999, Levario-Carrillo 2.004).

Algunos estudios en animales, reflejan que la exposición a sustancias químicas hormonalmente activas en el periodo prenatal ó en la edad adulta aumenta la vulnerabilidad a cánceres hormono-dependientes, como tumores malignos en mama, ovarios, útero y próstata.

Los datos epidemiológicos parecen demostrar que las alteraciones en el desarrollo del sistema genitourinario, como el criptorquidismo, frecuente en el hombre y relacionado con el cáncer de testículo y con la infertilidad, son cada vez más frecuentes, sugiriéndose la exposición a disruptores endocrinos como factor implicado en el aumento la patología (Flower y cols., 2.004).

Otros posibles efectos sobre la salud humana de los disruptores endocrinos son, en las mujeres, el cáncer de mama, endometriosis, muerte embrionaria y fetal y malformaciones en la descendencia; en las niñas, pubertad precoz, cáncer vaginal, mayor incidencia de cánceres, deformaciones en los órganos reproductores, problemas en el desarrollo del sistema nervioso central, bajo peso al nacer, hiperactividad, problemas en el aprendizaje y disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora; en los niños, retención testicular ó criptorquidias, hipospadias, reducción del recuento espermático, disminución de los niveles de testosterona, alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central, bajo peso al nacer, hiperactividad, problemas en el aprendizaje, disminución del coeficiente de inteligencia y de la comprensión lectora, y en los hombres, cáncer de testículo, cáncer de próstata, reducción del recuento espermático, reducción de la calidad del esperma, descenso de los niveles de testosterona y modificaciones de las concentraciones de hormonas tiroideas (Blount 2.002, Hjollund 2.004).

La lista de mimetizadores hormonales aumenta con la misma velocidad que se expande nuestro conocimiento sobre las formas de exposición a estas sustancias. Esto es debido, por una parte al descubrimiento, en ocasiones accidental, de la contaminación de muestras biológicas de origen animal y humano, y de otra a la información disponible sobre la utilización, uso y consumo de estos compuestos químicos. (Olea N, 2.001).

La diversidad estructural de los disruptores endocrinos es muy extensa, hecho que dificulta la predicción del efecto hormonal cuando se considera de forma aislada la estructura molecular de un compuesto químico. Por este motivo, los organismos internacionales reguladores de la exposición humana y medioambiental a compuestos químicos de síntesis han establecido los criterios de aceptación del fenómeno de disrupción, desarrollando nuevos tests de base biológica que permitan identificar actividades hormonales. Es presumible que una vez que se disponga de una batería adecuada de tests toxicológicos, eficaces para explorar distintas actividades hormonales, la lista de nuevos moduladores del sistema endocrino se ampliará considerablemente (Olea y cols., 1.999).

Entre las sustancias químicas con efecto xenobiótico estrogénico se incluyen:

<i>Plaguicidas</i>	Sustancias químicas industriales
Benzamidazoles	Alquilbencenos y estirenos
Carbamatos	Clorofenoles y bencenos
Ciclodienos clorados	Alquilfenoles y derivados
Compuestos clorofenoxi	Parafinas cloradas
DDT, derivados y metabolitos	Ftalatos (BBP, DBP, DEHP)

Dicarboximidias	Fenilsiloxanos
Dinitroanilidas	Fenilhidroxifenilmetanos
Ditiocarbamatos	Bisfenoles (bisfenol A, bisfenol F)
Hexaclorociclohexano e isómeros	Trifenilmetano - derivados
Hidroxibenzonitrilos	Difenilpropano-derivados
linuron, diuron y derivados - metabolitos	Bifenilos
Motoxiclor y derivados	Bifenilospoliclorados PCBs
Organofosforados	Bifenilos bromados y polibromados PBBs
Piretrinas	Bifeniléteres bromados y polibromados PBDEs
Piretroides	Terfenilos policlorados PCT
Pirimidinas y piridinas	Naftalenos y derivados
Triazinas y triazoles	Hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH)
<i>Subproductos de procesos industriales</i>	Metales pesados: cadmio, plomo, mercurio
Dioxinas	Resorcinol
Furanos	Otras sustancias

Como se puede comprobar en la tabla anterior, la exposición a productos xenoestrogénicos no se limita únicamente a plaguicidas ya que sustancias inertes que son empleadas en las formulaciones de éstos, o en la producción de envases, fundamentalmente plásticos, para el transporte o la preparación del caldo de tratamiento en el invernadero, también han sido descritos como disruptores hormonales (Soto y cols., 1.995). Tal es el caso de los alquilfenoles y bisfenoles empleados como coadyuvantes y aditivos en orden a facilitar la aplicación del

compuesto fitosanitario y los ftalatos, dioxinas y furanos, bifenilos en la producción de plásticos.

A continuación vamos a describir algunas de estas sustancias químicas industriales con actividad moduladora endocrina, reservando el apartado 3 por su especial importancia a los plaguicidas, objeto de estudio de esta memoria.

2.3.1. Alquilfenoles

En 1.989, se llegó a la conclusión que la sustancia contenida en los plásticos, que actuaba como disruptor endocrino, originando una proliferación desenfrenada de las células cancerosas, era el p-nonilfenol (Soto y cols., 1.995). El p-nonilfenol pertenece a una familia de sustancias químicas sintéticas llamadas alquilfenoles.

Los alquilfenoles se utilizan como materia prima para la fabricación de detergentes no biodegradables, se emplean como emulsificantes, humectantes, antioxidantes, estabilizantes de PVC, dispersantes de pinturas y funguicidas y como coadyuvantes de aceites lubricantes y espumas contraceptivas (Comunicación de la Comisión al Consejo, el Parlamento Europeo y el Comité Económico y Social. Diario oficial nº C 322 del 17 de Noviembre de 2.001).

El nonilfenol se utiliza para sintetizar una sustancia que se encuentra en cremas anticonceptivas, el nonoxinol-9. En estudios con ratas, se había descubierto que el nonoxinol-9 se descomponía en el interior del cuerpo animal produciendo nonilfenol (Soto y cols., 1.995).

Son contaminantes habituales y están presentes en la superficies de las aguas y en los sedimentos acuáticos. Se ha documentado como estas sustancias

están presentes en los desagües de las aguas residuales en concentraciones suficientes como para feminizar los peces (Purdom, 1.994).

Sus productos de degradación han sido detectados en el agua de bebida; el nonilfenol se libera de los tubos de PVC que se utilizan para el procesamiento de la leche y de los plásticos usados para empaquetar alimentos (Clark 1.992, Soto y cols. 1.995).

Los alquifenones son compuestos persistentes y se bioacumulan en los lípidos de organismos vivos aunque su contribución a la carga de xenoestrógenos en humanos es desconocida.

El octilfenol y el nonilfenol han demostrado ser estrogénicos in vivo e in vitro en mamíferos siendo más activo el primero con una potencia aproximada de 1/1000 en relación con la del estradiol. (Soto y cols., 1.995)

2.3.2. Bifenilos policlorados. PCBs

Los bifenilos policlorados, conocidos como PCB, son un grupo de 209 sustancias sintéticas cloradas, de elevada toxicidad para el medio ambiente y la salud. Hasta su prohibición en España en 1986, se comercializaban en mezclas de hasta 50 PCB diferentes, con distintas denominaciones, siendo *askarel* y *piraleno* los más conocidos (Blount y Romano, 2.003).

Los PCB han sido aprovechadas en numerosos usos industriales a lo largo del siglo XX, empleándose como fluidos aislantes de transformadores y condensadores eléctricos, plastificantes de pinturas, selladores, plaguicidas, papel autocopiativo, fluidos hidráulicos de maquinaria y plásticos. Los PCB también se generan como subproductos en varios procesos industriales y durante la incineración de residuos.

En la actualidad está prohibida su fabricación y comercialización por sus graves riesgos sobre el medio ambiente y la salud, y sus usos han sido muy restringidos (Comunicación de la Comisión al Consejo, el Parlamento Europeo y el Comité Económico y Social, 2001/C; 322/3).

Los PCB se caracterizan como probables cancerígenos para los seres humanos, además, dañan al sistema inmunológico, a la reproducción, al desarrollo, al sistema neurológico y al hígado. Los PCB son disruptores endocrinos afectando el mecanismo de actuación de las hormonas tiroideas, estrógenos y andrógenos, y por tanto, al sistema reproductivo. También se transfieren a los hijos a través de la placenta y de la leche materna, ocasionando daños a la descendencia.

Los PCB se absorben por la vía respiratoria, la piel y vía digestiva. En las exposiciones crónicas la vía principal de penetración es la piel. En las exposiciones accidentales, por derrames, fugas o incendios la vía de entrada más importante es la respiratoria. Las fuentes de exposición laboral más importantes provienen de las tareas de mantenimiento, descontaminación y los accidentes por roturas de circuitos o incendios (Blount y Romano 2.003).

2.3.3. Bisfenol A

En este grupo de compuestos químicos se incluyen monómeros de plástico y polímeros sintéticos, de uso generalizado en el sector industrial. Sus propiedades estrogénicas se identificaron en 1.936 por Dodds y colaboradores, al observar que la administración de estas sustancias en la rata producía cornificación vaginal e incremento del peso uterino (Dodds, 1.936).

El bisfenol A es la base de los plásticos policarbonatados. Su uso principal es como materia prima para la fabricación de pinturas y plásticos con resinas epoxi y policarbonatos. Además es un producto intermedio en la fabricación de funguicidas, antioxidantes, tintes, resinas fenoxi y de poliéster. También se emplea como aglutinante, estabilizante, recubrimiento de las latas de conserva y está presente en la composición de los selladores dentales que utilizan los dentistas. Otros estudios determinaron esta sustancia en muestras de saliva tomadas en sujetos a los que se les había colocado un sellador dental con una hora de anterioridad (Olea y cols., 1.996).

Este monómero de plástico abunda en el Medio Ambiente y penetra al organismo por ingestión ó adsorción, presentándose como un potencial riesgo para la salud humana.

Un estudio publicado en Marzo de 2.003 en la revista *Current Biology*, evidencia por primera vez, que dosis muy bajas de este compuesto son suficientes para causar anomalías en el desarrollo embrionario de ratones (Hunt y cols., 2.003).

Distintos estudios publicados, han evidenciado la relación de este compuesto con alteraciones del ciclo hormonal, así como su interacción con los receptores estrogénicos alfa y beta (Matthews, 2.001) Entre otros, investigadores alemanes han puesto de manifiesto la presencia de altas dosis de bisfenol A en sangre y cordón umbilical de mujeres embarazadas y han correlacionado su presencia con la aparición de anomalías en fetos y recién nacidos. También se ha correlacionado el compuesto con un incremento de cáncer de próstata, de mama y malformaciones reproductivas en distintas especies animales y en humanos (Pujol Gebellí, 2.003).

2.3.4. Dioxinas y furanos

Las dioxinas son los productos más tóxicos que el hombre ha sido capaz de sintetizar y que junto con los furanos (paradichlorobenzofuranos), forman parte de la familia de los organoclorados. Ambos tienen varias características comunes: son muy tóxicos, son activos fisiológicamente en dosis extremadamente pequeñas, son persistentes, es decir no se degradan fácilmente y pueden durar años en el medio ambiente, por su elevada liposolubilidad presentan alto riesgo de bioacumulación en los tejidos grasos de los organismos y se biomagnifican, es decir, aumentan su concentración progresivamente a lo largo de las cadenas alimenticias (Comunicación de la Comisión al Consejo, el Parlamento Europeo y el Comité Económico y Social, 2001/C; 322/2) .

Por su persistencia pueden viajar grandes distancias siendo arrastrados por las corrientes atmosféricas, marinas o de agua dulce, y mediante la migración a larga distancia de los organismos que los han bioacumulado. Tal es el caso de ballenas y aves (Bejarano, 2.003).

El término dioxina se aplica a un conjunto de sustancias aromáticas cuyo núcleo esencial es el 1,10-dioxantraceno o dibenzo-p-dioxina. Dentro de éstas, los derivados clorados o clorodibenzo-p-dioxinas (CDD) son los más conocidos y, entre ellos, la TCDD (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) es la más estudiada y, sin duda alguna, la molécula de referencia del grupo, motivo por el cual es mencionada de forma habitual como dioxina. Los furanos cuyo nombre genérico es policloro-dibenzofuranos (PCDF) son un grupo de 135 compuestos de estructura y efectos similares a las dioxinas y cuyas fuentes de generación son la misma. Se considera que estos compuestos son los contaminantes principales de

los policlorobifenilos (PCB) (Al-Saleh, 1.994, Comunicación de la Comisión al Consejo, el Parlamento Europeo y el Comité Económico y Social, 2001/C; 322/2) .

Las dioxinas son subproductos de diversos procesos industriales. Las fuentes principales de generación de estos compuestos pueden agruparse en: procesos de incineración y combustión (combustión de carbón, madera, productos petrolíferos, procesos metalúrgicos, etc), industria química (producción de cloro y derivados clorados como herbicidas, insecticidas y productos intermedios para la síntesis de otras sustancias), producción de papel y depuración de aguas (blanqueado de papel mediante el uso de cloro) y reservorios naturales (por su intensa lipofilia se acumulan con facilidad en suelos, sedimentos y materia orgánica) (Díaz AK y cols., 2.002).

La principal vía de exposición de las dioxinas y furanos para los seres humanos es la ingestión de alimentos contaminados, especialmente carne y productos lácteos (Cohen y cols., 1.997). Otra fuente de exposición es la ocupacional en trabajadores de industrias que producen compuestos clorados (Bejarano, 2.000).

Las dioxinas pueden producir efectos *desreguladores del crecimiento*, teratógenos, alteraciones cutáneas, capilares, renales, hendiduras palatales, abortos espontáneos e incluso la muerte.

La toxicidad de la dioxina en humanos sólo es conocida parcialmente y sólo a corto plazo (toxicidad aguda). Afecta al sistema nervioso central, sistema inmune, sistema hormonal endocrino y sistema reproductor, impidiendo el crecimiento y el desarrollo normal de los jóvenes (Vandevooort CA, 2.000) .

2.3.5. Ftalatos

Los ftalatos se utilizan en la producción del PVC blando, en la elaboración de barnices, caucho, como componente de recubrimientos, se encuentran en la composición de productos repelentes de insectos, fijadores de perfumes, laca de pelo, como agente lubricante en la industria textil, etc (Maff, 1.996).

Los ftalatos se han utilizado como plastificantes en muchos plásticos desde 1930, en la fabricación de películas adhesivas así como en plásticos que están en contacto con alimentos. Se pueden encontrar en productos tales como fórmulas lácteas para bebés, queso, margarina, mantequilla y patatas chips (Petersen y Breindahl, 2.000).

En el grupo de los ftalatos se incluyen: Dietilhexilftalato (DEHP), Monoetilhexilftalato (MEHP), Dimetilftalato (DMP), Butilbencilftalato (BBT), Dibutilftalato (DBP), Dioctilftalato (DOP).

Los ftalatos no están enlazados químicamente al polímero de plástico, difundiendo fácilmente hacia el exterior. Como resultado de esta liberación continua durante la producción, uso y eliminación de los productos de PVC, los ftalatos son descritos como “los contaminantes ambientales más abundantes hechos por el ser humano” (Kato y cols., 2.004).

Varios ftalatos, particularmente el DEHP, son tóxicos testiculares. Parte de esta toxicidad se cree que está relacionada con la depleción del zinc testicular, y puede incluir la muerte y desintegración de las células germinales testiculares (Fisher, 2.004). No hay evidencia de que el DEHP cause cáncer en humanos, pero una elevada exposición en ratas y ratones aumenta el cáncer de hígado. El DEHP, ha sido catalogado como un probable carcinógeno humano.

3. PLAGUICIDAS CON ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

Los disruptores endocrinos mejor conocidos son las sustancias químicas que mimetizan los efectos de los estrógenos naturales, y dentro de ellas los pesticidas (Thonneau y cols., 1.999), no obstante, recientemente se han descubierto entre los pesticidas, antagonistas de la acción de los andrógenos.

El uso de plaguicidas, fertilizantes y fitosanitarios en la agricultura y especialmente en técnicas de cultivo intensivo, es un caso de interés en lo referente a la exposición humana a sustancias químicas. La mecanización y el uso de compuestos químicos ha supuesto un cambio sustancial en la producción agrícola (Hotchkiss, 1.992), pero también ha originado, desde el punto de vista de la salud laboral, nuevos problemas sanitarios relacionados con la exposición a sustancias químicas (Parrón y cols., 1.996, Olea y cols., 1.997).

3.1. Concepto de plaguicida. Clasificación

Según la FAO / OMS (1.992) se considera plaguicida o pesticida a toda sustancia que se emplea para combatir las plagas agrícolas durante la producción, mercado o elaboración de los alimentos o a toda sustancia que pueda administrarse por aplicación interna a los animales para destruir insectos o arácnidos; incluyéndose herbicidas, fungicidas, rodenticidas, reguladores del crecimiento vegetal; no incluyéndose los abonos.

Un plaguicida se define como una sustancia o mezcla en cualquier estado físico cuya finalidad sea la de controlar, combatir y/o prevenir plagas o enfermedades y en general tienen el objetivo de proteger al hombre de

organismos que afectan su ambiente, animales y/o alimentos (Estrada, 1.998, Robledo, 1998 y Ortiz-Hernández y cols., 1.997).

Suñé (1.969) define a los pesticidas como productos químicos, estén o no mezclados con otras sustancias, excluyendo a los que se usan como medicamentos, que se emplean para destruir o impedir la aparición de plagas de distinta naturaleza: ovicidas, larvicidas, acaricidas, molusquicidas, raticidas, herbicidas y desinfectantes de semillas.

La palabra pesticida y plaguicida (Pumarola y cols., 1.987) abarca todos los productos que se emplean en la lucha contra los roedores y otros que destruyen organismos causantes de plagas y pestes.

La reglamentación técnico-sanitaria del 30 de Noviembre (B.O.E./ 24-1-84) los define como aquellas sustancias o ingredientes activos, así como las formulaciones o preparados que contengan uno o varios de ellos, destinados a cualquiera de los fines siguientes:

- a) Combatir los agentes nocivos, para los vegetales y productos vegetales, o prevenir su acción.
- b) Favorecer o regular la producción vegetal, con excepción de los nutrientes y los destinados a la enmienda de suelos.
- c) Conservar los productos vegetales, incluida la protección de las maderas.
- d) Destruir los vegetales indeseables.
- e) Destruir parte de los vegetales o prevenir un crecimiento indeseable de los mismos.
- f) Hacer inofensivos, destruir o prevenir la acción de otros organismos nocivos o indeseables distintos de los que atacan a los vegetales.

Los plaguicidas serán de uso ambiental cuando se destinen a operaciones en locales públicos o privados, establecimientos fijos o móviles, medios de transporte y sus instalaciones. Serán de uso fitosanitario los destinados al ámbito de la sanidad vegetal así como otros de naturaleza análoga destinados a combatir malezas u otros organismos indeseables en áreas no cultivadas.

Hoy existen más de 100.000 formulaciones en el mundo, sobre unos 1.500 principios activos conocidos por casi 6.000 nombres diferentes.

Estos productos fitosanitarios se clasifican en:

- a. Según su acción específica sobre la plaga o enfermedad que controlen reciben los nombres de:

Insecticidas: insectos, nematocidas: nematodos, bactericidas: bacterias, fungicidas: hongos, acaricidas: ácaros o arañas, helicidas: caracoles y babosas, herbicidas: malas hierbas, algicida: algas, avicida: elimina o repele aves, larvicida: larvas, ovidica: huevos, pediculicida: piojos, piscicida: peces, pridicida: depredadores, rodentocida: roedores, silvicida: árboles y matorral, termicida: termitas, atrayente: atrae insectos, defoliante: desprende las hojas, desecante: deseca las plantas, desinfectante: microorganismos nocivos, feromonas: atrae insectos ó vertebrados, quimioesterilizantes: esteriliza insectos ó vertebrados, repelente: repele insectos, ácaros ó vertebrados, reguladores del crecimiento: estimula ó retarda el crecimiento.

- b. Según su mecanismo de acción se clasifican:

- De contacto: actúan tocando el cuerpo del insecto provocando bien la muerte por asfixia o parálisis de los centros nerviosos (Ej. nicotina y aceites).
- Ingestión: actúan cuando son ingeridos por el animal (Ej. arseniato de plomo).

- Ingestión y contacto: actúan de ambas formas (Ej. los insecticidas: Parathion, Sevin...).
- Sistémicos: actúan a través de la savia de la planta. Tratan de inmunizar al vegetal (Ej. dimetoato, systox...).
- Fumigantes: actúan en forma de gas (Ej. bromuro de metilo).

c. Según el destino de su aplicación:

Fitosanitario, ganadero, en industria alimentaria, ambiental, en higiene personal y doméstico.

d. Según su grupo químico:

La Organización Mundial de la Salud (1.992) utiliza en sus publicaciones los siguientes grupos:

-*Organoclorados*: Generalmente se consideran, a los compuestos que reúnen las siguientes características: son orgánicos, con átomos de cloro en su molécula, poseen estructura cíclica, son liposolubles, se acumulan en el organismo y en la cadena alimentaria y son persistentes en el ambiente.

Se utilizan cada vez menos y comprenden derivados clorados del etano (DDT y análogos), ciclodienos, compuestos relacionados con el hexaclorociclohexano y terpenos. Algunos de ellos son los siguientes: Endrín, Dieldrín, Aldrín, Lindano, HCH, Heptacloro, DDT, Metoxicloro, Clordano, Canfecloro.

El DDT (1,1' -2,2,2- tricloroetilen-bis-4clorobenceno), al ingerirse se acumula en tejidos grasos pudiendo pasar a la leche humana. El rango de

concentraciones encontrado de DDT entre tejido adiposos y sangre es de 200 a 1. Es de uso restringido debido a su persistencia y escasa velocidad de desasimilación. Ha tenido un extenso empleo en agricultura.

-*Organofosforados*: Son básicamente ésteres del ácido fosfórico. En la actualidad se utilizan muchas sustancias de éste grupo y los tipos más importantes son: Fosfatos, Fosforotioatos, Fosforoditioatos, Fosforoamidias, fosfonatos y Pirofosfatos. Algunos los más conocidos son: Demeton, Paration, Metil paration, Fention, Diacinat, Diclorvos, Fenitrotion, Tricorfon, Dimetoato, Malation.

-*Carbamatos*: La mayor parte de ellos son derivados del ácido N- metil-carbámico. Entre ellos se encuentran: Aldicarb, Carbofurano, Metomilo, Propoxur, Pirimicarb, Carbaril.

-*Piretrinas*: Son insecticidas de origen vegetal. Se han sintetizado productos similares a ellas llamadas piretroides. Algunos de ellos son: Resmetrin, Aletrin, Tetrametrina , Deltametrin, Cipermetrin, Permetrin, Fenvalerato, Fenpropatrina.

-*Biperidilos*: Los herbicidas derivados del biperidilo más importantes son: Paracuat y Dicuat.

-*Clorofenoxiacidos*: Los herbicidas derivados del ácido fenoxiacético son comercializados como sales, ésteres y aminas. Pertenecen a éste grupo: 2,4-D (ácido 2,4-diclorofenoxiacético), 2,4,5-T (ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético) y el ácido 4-cloro-metilfenoxiacético.

-*Cloro y Nitrofenoles*: Entre los mas conocidos se encuentran: Pentaclorofenol, Dinitro-o-cresol, Dinoseb.

-*Organomercuriales*: Pueden clasificarse en: compuestos alquilmercúricos (Metil y Etil mercúricos), compuestos metoxietil y etoxietilmercúricos y compuestos arilmercúricos (Acetato de fenilmercurio).

-*Tiocarbamatos*: Los tiocarbamatos y ditiocarbamatos son derivados de los ácidos tiocarbámico y ditiocarbámico, respectivamente. Entre ellos se encuentran: Molinato, Dialato, Trialato, Metam-sodio, Mancozeb, Tiram, Maneb, Zineb, Ziran, Ferbam, Nabam.

-*Triazinas*: Existen muchos herbicidas con el núcleo triazina. Algunos los más conocidos son: Atracina, Simazina y Cianacina.

-*Compuestos Orgánicos De Estaño*: Varios compuestos de este tipo se utilizan como acaricidas y fungicidas. Algunos de ellos son: Cihexaestan, Fenbutestan, Fenestan-hidroxido.

-*Otros*: Existen otros muchos plaguicidas que no pertenecen a los grupos anteriores. A título de ejemplo podemos citar:

- Fumigantes: Bromuro de metilo, fosfamina, ácido cianhídrico.
- Rodenticidas: Sulfato de talio, fluoracetato sódico, warfarina.
- Insecticidas inorgánicos: Arsenito sódico, criolita.

e. Según su toxicidad:

La clasificación "Oficial" se ha modificado a lo largo del tiempo tanto en el ámbito nacional como internacional, así la OMS, está muy interesada por los efectos de los plaguicidas en la salud humana, desde 1.951, y entre las resoluciones adoptadas por la Cuarta Asamblea Mundial de la Salud y por el Consejo de la OMS,

en su 8ª Sección, se encontraba la necesidad de analizar los efectos de la utilización masiva de los plaguicidas, en los campos de la sanidad y de la agricultura (Declaración de Yakarta 1.997).

En el ámbito nacional, puede afirmarse que la Legislación Española sobre plaguicidas se inicia con eficiencia en el Decreto de 19 de Septiembre de 1.942, (BOE 23 de Octubre de 1.942), que reglamenta la fabricación y comercio de insecticidas, criptogamicidas y material de fabricación.

Anteriormente, había aparecido la Ley de Plagas de 25 de Mayo de 1.908 (Gaceta de Madrid de 23 de Mayo de 1.908), y la Orden del Ministerio de Agricultura de 24 de Julio de 1.942 (BOE de 17 de Agosto de 1.942) sobre análisis de productos sanitarios.

El 26 de Noviembre de 1.946, aparece una orden del Ministerio de Agricultura sobre las características de los productos arsenicales de uso agrícola (BOE de 7 de Diciembre 1.946).

El último Real Decreto (que modifica el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas aprobado por el Real Decreto 363/1995 de 10 de Marzo) que adapta la clasificación toxicológica a la normativa europea , se publicó en el año 2.003 (RD 99/2003-BOE 4/2/03) y los clasifica en las categorías de muy tóxicos, tóxicos y nocivos, y establece que dicha toxicidad se efectuará mediante la determinación de la toxicidad aguda de la sustancia ó preparado comercializado sobre animales de experimentación expresado en dosis letal 50 (DL50) ó concentración letal 50 (CL50).

3.2. Plaguicidas mas usados en la zona de estudio (Almería)

El consumo creciente de productos fitosanitarios en la zona se considera como una consecuencia inevitable del cultivo hortícola intensivo. Los principales pesticidas utilizados hoy día en los países desarrollados pertenecen al grupo de los organofosforados, carbamatos, tiocarbamatos y piretroides. A estos se unen nuevos compuestos desarrollados en la industria química de síntesis, la cual, se encuentra comprometida con el desarrollo sostenible en la producción agrícola (Durán y cols., 1.998).

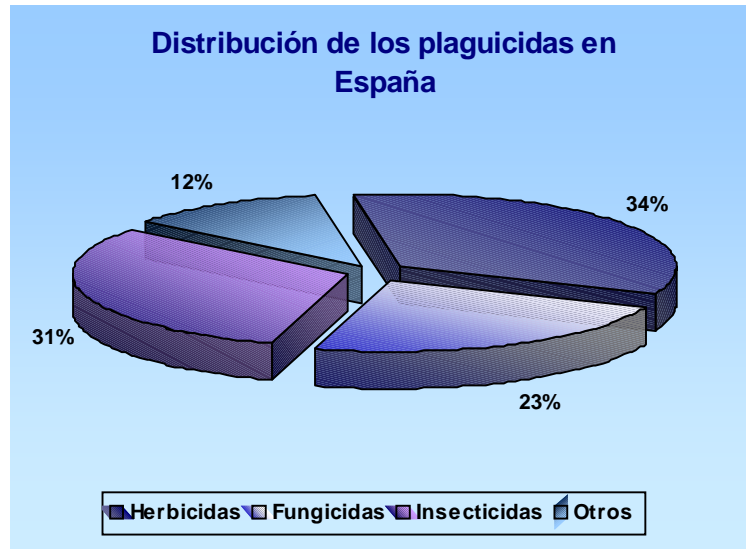
Las cifras del consumo de productos fitosanitarios en España, durante los últimos siete años, se reflejan en la siguiente tabla:

Consumo de Fitosanitarios en España (Tm)

1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
91.871,40	94.245,50	98.052,46	102.912,43	110.946,69	109.460,03	113543,03

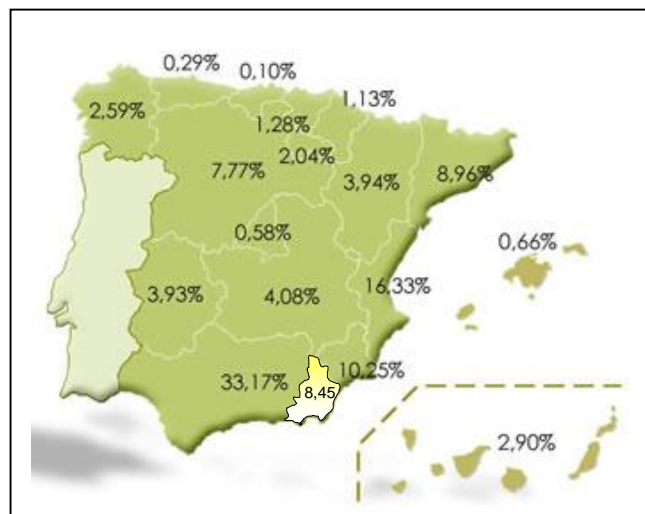
En España, en los últimos años, la cantidad de producto puesta en el mercado ha disminuido, posiblemente por el desarrollo de productos que cada vez requieren menores cantidades de aplicación y son más efectivos en sus objetivos de proteger a los cultivos y plantas (Fuente: AEPLA).

Los productos más consumidos, en el año 2.003, han sido los herbicidas con un 33,91% seguido de insecticidas con un 31,24%, funguicidas con 23,27% y el resto con un 11,58%.



Por comunidades autónomas, Andalucía ocupa la primera posición con un 33,17% del mercado nacional, con un consumo de 37.662 Tm.

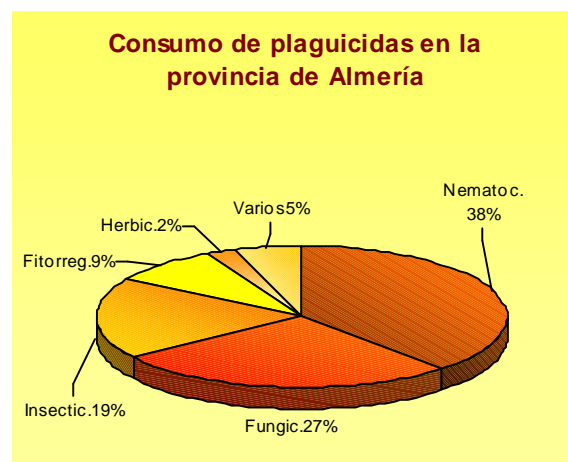
Almería, se sitúa a la cabeza del consumo de plaguicidas de la Comunidad Autónoma, con un total de 9.951 Tm, lo que supone el 25,5% del total andaluz y un 8.45 % del total nacional, situándose en valores próximos al consumo de la Comunidad Autónoma de Cataluña (8.9%) y la mitad que la Comunidad Valenciana (16.33%).



En la provincia de Almería, en el año 2.003, el consumo de productos fitosanitarios ha experimentado un crecimiento del 4% en relación al año 2.002, debido principalmente al aumento que se ha producido en el grupo de los fungicidas (Fuente: Instituto de Estudios Socioeconómicos Cajamar, 2.003).

El consumo de productos fitosanitarios en nuestra provincia se distribuye de la siguiente forma:

- Nematicidas: 39%
- Fungicidas: 28%
- Insecticidas: 19%
- Fitorreguladores: 9%
- Herbicidas: 2,3%
- Molusquicidas: 0,6%
- Varios: 5,4%



Los productos más consumidos fueron los nematicidas con 3.880 Tm., seguido de los fungicidas con 2.786,2 Tm. e insecticidas con 1.890,7 Tm. (Fuente: Consejería de Medio Ambiente. Anuario Estadístico de Andalucía 2.003).

El 22.4% de los productos más utilizados en la provincia de Almería, según la encuesta de la Consejería de Empleo y Desarrollo Tecnológico del 2.003, contenían en su formulación uno ó varios principios activos con efecto estrogénico (Gil y cols., 2.003).

Dentro de los insecticidas con efecto estrogénico, destaca el endosulfán por su alto poder residual y por tanto de persistencia medioambiental.

El endosulfán es el pesticida organoclorado que actualmente ocupa el primer lugar en consumo en los países industrializados. Su uso es frecuente y su empleo en áreas de agricultura intensiva es una práctica común (Olea y cols., 1.999). El consumo de cantidades importantes de este organoclorado en el medio agrícola ha provocado que su presencia en el medio ambiente sea cada vez más frecuente.

Una serie de informes científicos sobre la presencia de este pesticida en la naturaleza muestran que el endosulfán es el producto más frecuente encontrado en el análisis de aguas superficiales realizado en Almería (Fernández Alba y cols., 1.998) y en la Comunidad Valenciana (Hernández y cols., 1.996). Los estudios realizados en zonas almerienses durante un año demostraron la presencia y cuantificaron la concentración ambiental del endosulfán alfa, beta y sulfato, sitios en el rango de 0,5-540 ng/l (Penuela y Barceló, 1.998).

Otros trabajos, han establecido las curvas de disipación del endosulfán alfa, beta y sulfato en el aire de invernaderos (Vidal y cols., 1.996) y la absorción del pesticida en los films de plástico empleados para cubrir los suelos agrícolas (Nerín y cols., 1.996).

Respecto a los trabajadores profesionalmente expuestos, Delgado y cols. (1.994) estudiaron la exposición dérmica y respiratoria de los trabajadores y Arrebola y cols. (1.999), publicaron posteriormente, un estudio sobre la excreción urinaria del endosulfán. Tanto endosulfán alfa como beta fueron encontrados en la orina en concentraciones sitas entre 2.239 y 5.368 pg/ ml. Los estudios de exposición a pesticidas en el área de agricultura intensiva almeriense se mueven entre la medida de la excreción de compuestos químicos y sus metabolitos y la estimación de los cambios clínicos y bioquímicos objetivados (Parrón y cols., 1.996).

3.3. Factores de exposición y toxicidad por plaguicidas

Las características de los cultivos bajo plástico: elevada temperatura, alta humedad, escasa circulación del aire, ejercicio físico, etc, permiten obtener mayor rendimiento, calidad y precocidad de los cultivos, así como alargar el ciclo de las plantas y obtener cosechas fuera de temporada, pero dichos factores también implican por un lado, un mayor desarrollo de los parásitos de las plantas, incrementando los niveles de utilización de plaguicidas para combatir las plagas y por otro lado, potencian la toxicidad de los productos fitosanitarios al aumentar la exposición a dichas sustancias químicas (Palomar, 1.993).

Las condiciones en las que se realizan los cultivos bajo plástico favorecen con cierta frecuencia la incorrecta utilización de las medidas preventivas recomendadas para el uso de los plaguicidas (Cabanillas y cols., 1.999).

La cantidad de caldo que se suele emplear por hectárea oscila alrededor de los 1.000 L, siendo esta la media ponderada de todos los tratamientos ya que al comienzo del cultivo el gasto es muy pequeño por falta de porte de la planta, incrementándose progresivamente a medida que esta crece (Palomar,1.994). En la actualidad la cantidad de producto por hectárea es aproximadamente de 373 Kg.

El tiempo de exposición del operario (duración del tratamiento) depende mucho del equipo que se utilice, desde máquina de mochila a palanca a equipos de motor que suelen trabajar a una presión próxima a los 20 Kg/cm, y también si la finca tiene una red fija para tratamientos con llaves para conectar una manguera portátil en distintos puntos del invernadero (Cabello T, 1.996).

El número de horas dedicadas al tratamiento, quizá por la sofisticación de los métodos usados para fumigar, está mas estabilizada a pesar de incrementarse el número de veces que se fumiga (Parrón T, 1.994).

El escaso desarrollo de tecnologías de aplicación específicas para trabajar en invernaderos, aumenta el riesgo de exposición. En la actualidad, la mayor parte de las aplicaciones se realizan adaptando equipos pensados inicialmente para trabajar bajo condiciones muy distintas a las que se producen en el interior de un invernadero (Gill y cols., 2.003). Con los modernos equipos "cañón" el tiempo de exposición se reduce pero la capacidad de micronizado de partículas aumenta muchísimo lo que modifica la exposición (Garzón y cols., 2.000).

Los productos sistémicos necesitan menor gasto de caldo por superficie que los que han de actuar por contacto o ingestión, lo que reduce la exposición. Esta también cambia a la mitad cuando el equipo permite que dos personas puedan tratar simultáneamente.

La variabilidad de tiempo es tan grande que puede oscilar desde 6 hasta 12-14 horas, las necesarias para tratar una hectárea. También existe variabilidad, en función de que el trabajador sea fumigador habitual, sobre todo los de empresas o esporádico, sobre todo los trabajadores por cuenta ajena.

Todo ello unido a las elevadas temperaturas, superiores en algunos momentos a los 50° C, hace que las medidas de protección sean inadecuadas cuando no nulas en la mayoría de los fumigadores (Hernández y cols., 1.998).

Es importante resaltar los hábitos inadecuados, como el fumar, comer etc, durante la fumigación.

En el ámbito de las características de absorción y por tanto de toxicidad de los productos y posibles efectos estrogénicos, resaltar que ello dependerá, no solo, de la familia del fitosanitario en cuestión sino también de los solventes utilizados y lo que es mas grave de los productos derivados de las diversas mezclas, lo que incrementa

la dificultad de conocer, así mismo, la posible formación de metabolitos de toxicidad desconocida (García y cols., 1.998).

Uno de los principales inconvenientes en el diseño de estudios epidemiológicos, como ocurre en el nuestro, es que los individuos no han estado expuestos a un solo producto, sino a una mezcla compleja de sustancias con actividades complementarias, agonistas ó antagonistas (Ahlborg y Norell, 1.992). Por este motivo se hace necesario seguir buscando biomarcadores de exposición a xenobióticos con actividades complementarias que permitan establecer una relación entre carga total y el riesgo de padecer una determinada patología (Sonnenschein 1.998, Rivas y cols. 1.998, Pazos y cols. 1.998).

Así mismo hacer mención a las dificultades que entraña trabajar sin valor límite umbral (TLV) ni DL 50, ya que aunque ésta se ha determinado en gran parte de los productos, es muy difícil de equiparar a los humanos aún después de corregir, con coeficientes de traducción y con los factores de sensibilidad, a distintas fases enzimáticas, proporción de tejido graso, etc.

Por último mencionar otra dificultad añadida, y es, la liberación en un momento dado y por causas desconocidas del tóxico acumulado en tejido graso, como puede suceder con los compuestos organoclorados tras el ayuno.

3.4. Efectos derivados de la exposición

Todo lo anteriormente reseñado, especialmente la utilización de gran cantidad de productos en función de la plaga, la distancia a la recolecta y el período estacional, hace difícil la cuantificación de la exposición y por lo tanto la relación causa-efecto, en nuestro caso exposición a plaguicidas y efectos estrogénicos. Ello

añadido, a lo ya comentado en cuanto a la utilización de mezclas, el irregular uso de prendas de protección sobre todo por la variabilidad de temperaturas, unido al elevado porcentaje de población laboral inmigrante extranjera, hace que las medidas preventivas recomendadas no se realicen satisfactoriamente (Guillén y cols., 2.003).

Es, pues, difícil cuantificar y evaluar los efectos de la exposición sobre todo la que origina intoxicación o efectos crónicos.

3.4.1. Intoxicaciones agudas:

A fin de sintetizar estudiaremos agrupados solo los fitosanitarios con efecto estrogénico: organoclorados, organofosforados, carbamatos, piretroides, bipiridilos, clorofenoxiácidos, cloro y nitrofenoles y organomercuriales .

3.4.1.1. ORGANOCOLORADOS:

Muchos compuestos organoclorados ó sus productos de degradación, son liposolubles y se acumulan en los tejidos grasos del organismo proporcionalmente a la exposición, generalmente sin causar efecto nocivo aparente. La mayor parte de estos productos persisten en el ambiente y afectan la vida silvestre. Por estas razones, su uso está disminuyendo cada día más y están prohibidos o restringidos en algunos países (Santamarta, 2.000).

En nuestra provincia el organoclorado más empleado es el endosulfán: Entomofín®, Metofán®, Luqsulfán® y Thimul® (Hernández A y Pla A, 2.003).

Se absorben eficazmente por las vías respiratoria y oral, y algunos de ellos también penetran fácilmente por la piel intacta.

La acción tóxica aguda principal produce estimulación del sistema nervioso central e interfieren en el mecanismo de acción los neurotransmisores (Lemaire G, 2.004).

Los plaguicidas organoclorados se caracterizan por su capacidad de inducir enzimas hepáticas que intervienen en la biotransformación de xenobióticos, como monooxigenasas y transferasas. La consecuencia fisiológica de este proceso es un metabolismo acelerado de compuestos endógenos (hormonas esteroideas) y xenobióticos (Hernández A y Pla A, 2.003).

3.4.1.2. ORGANOFOSFORADOS:

Los organoclorados han sido en parte reemplazados por compuestos organofosforados. Estos son menos persistentes en el ambiente y no se acumulan en el organismo, pero su toxicidad aguda es mayor. Por otra parte, ciertos metabolitos son tan persistentes como los plaguicidas organoclorados (Ferrer A, 2.003).

Penetran en el organismo por todas las vías. Cuando se utiliza un disolvente orgánico, se facilita la absorción del producto a través de la piel. La vía dérmica es responsable de un alto porcentaje de intoxicaciones.

La vida media de los organofosforados y sus productos de biotransformación es relativamente corta (horas o días).

Muchos plaguicidas organofosforados no son directamente activos, sino que son activados en productos tóxicos dentro del organismo, principalmente en el hígado, a productos tóxicos: oxones e inhibidores de la acetilcolinesterasa (Hernández A y Pla A, 2.003).

El primer efecto bioquímico asociado con la toxicidad de los organofosforados en la inhibición de la acetilcolinesterasa, aspecto que constituye la base de uno de los métodos más importantes de control biológico de la exposición a estos plaguicidas (Costa y cols., 2.003). Los organofosforados también ejercen su acción tóxica por inhibición de la esterasa neurotóxica ó esterasa diana de la neuropatía.

Las colinesterasas forman parte de un grupo de enzimas que producen la hidrólisis de la acetilcolina y de otros ésteres de la colina.

Existen dos tipos de colinesterasa en el organismo (Iglesia Huerta y Delgado Cobos, 2.000):

- a) Acetilcolinesterasa o colinesterasa verdadera o eritrocitaria o específica, que tiene una afinidad casi específica para la acetilcolina. Se encuentra localizada en el tejido nervioso, en la unión neuromuscular y en los eritrocitos.

- b) Seudocolinesterasa o inespecífica, también denominada butirilcolinesterasa, que tiene capacidad para hidrolizar cierta cantidad de ésteres sintéticos y naturales, entre los que se encuentra la acetilcolina. Existen varias isoenzimas de la pseudocolinesterasa. Está localizada principalmente en el plasma, intestino, hígado y otros tejidos.

Los insecticidas organofosforados producen una inhibición de la acetilcolinesterasa y por lo tanto, una acumulación de la acetilcolina, que da lugar a síntomas y signos de intoxicación colinérgica. Estos pueden ser divididos en efectos muscarínicos (parasimpáticos), nicotínicos (ganglios autónomos y unión neuromuscular) y sobre el sistema nervioso central (con fase inicial de estimulación y fase secundaria de depresión).

El síndrome muscarínico se produce por acumulación de acetilcolina en receptores muscarínicos localizados en músculo liso, corazón y glándulas exocrinas, e incluyen: dificultad de acomodación, epifora, hiperemia conjuntival, miosis, visión borrosa, hiperemia, rinorrea, broncorrea, cianosis, disnea, dolor torácico, broncoconstricción, anorexia, diarrea, náuseas, sialorrea, tenesmo, vómitos, bloqueo cardíaco, bradicardia, arritmias, hipotensión, micción involuntaria, diaforesis, hipersecreción y sudoración (Liu y cols., 2.002).

Los efectos nicotínicos incluyen taquicardia, hipertensión, pupilas dilatadas, fasciculaciones, debilidad muscular, parálisis flácida, calambres, cefalea y mareos.

Los efectos centrales incluyen ansiedad, ataxia, cefalea, coma, confusión, convulsiones, depresión, depresión de centros respiratorios y circulatorio, perturbación mental, irritabilidad y somnolencia (Comisión de las Comunidades Europeas (COM) 338 final, 2.003).

La fosforilación de la acetilcolinesterasa detiene la hidrólisis de la acetilcolina y produce su acumulación en las sinápsis ganglionares periféricas, sistema nervioso central y órganos efectores. La velocidad de reactivación de la enzima depende de la estructura del ester organofosforado inhibidor. Cuando la acetilcolinesterasa es inhibida en forma irreversible por un organofosforado, la restauración de la actividad enzimática dependerá exclusivamente de la síntesis de nuevas moléculas de enzima (Corey y cols., 1.991).

La gravedad de la intoxicación depende no solamente del grado de inhibición de la acetilcolinesterasa, sino también de la velocidad con que la enzima es inhibida.

3.4.1.3. CARBAMATOS:

Al igual que los organofosforados, son poco persistentes en el ambiente y no se acumulan en el organismo, por lo que han reemplazado también en parte a los

organoclorados. En nuestro medio son los principales protagonistas de las intoxicaciones agudas por plaguicidas, destacando especialmente el metomilo (Lannate®) (Hernández A y Pla A, 2.003). Los carbamatos suponen el 48% de todas las intoxicaciones producidas por plaguicidas en la provincia de Almería (Parrón y cols., 2.003).

Los carbamatos se absorben por todas las vías, y al igual que los organofosforados, son inhibidores de la acetilcolinesterasa, produciendo una inhibición transitoria, no manifestando efectos sobre el sistema nervioso central (Vidair CA, 2.004).

3.4.1.4. PIRETROIDES:

Estos compuestos no se acumulan en el organismo y no son persistentes en el ambiente. Los insecticidas domésticos que contienen piretroides casi siempre están combinados con un agente sinérgico para aumentar su poder mortífero.

En general, la toxicidad aguda para el hombre es baja y se metabolizan rápidamente en el organismo. Penetran en el organismo por ingestión o inhalación. Son estimulantes del sistema nervioso central y pueden producir daños a nivel del sistema nervioso periférico a dosis elevadas (Repetto M, 2.004). En la provincia de Almería, los piretroides que producen un mayor número de intoxicaciones agudas son: acrinatrin (Rufast®), alfacipermetrin (Dominex®), bifentrin (Brigada®) y cipermetrin (Cipert®, Arpon®) (Hernández A y Pla A, 2.003).

3.4.1.5. BIPERIDILOS:

Los herbicidas derivados del biperidilo, principalmente el paracuat y dicuat, son muy utilizados en la agricultura y son altamente tóxicos por vía oral.

El dicuat es menos tóxico que el paracuat y no se ha observado deterioro pulmonar inexorable en personas intoxicadas por él (Ferrer A, 2.003).

A diferencia del paraquat, el diquat no se acumula en los pulmones y se elimina principalmente por la orina. La toxicidad tubular proximal favorece la insuficiencia renal que se produce tras la intoxicación con diquat.

Entre las principales intoxicaciones agudas por biperidilos en la provincia de Almería, destacan las producidas por el paracuat (Jirafa®, Paratex®) y el compuesto formado por paracuat y dicuat: Gramoxone® (Hernández A y Pla A, 2.003).

3.4.1.6. CLOROFENOXIACIDOS:

Los clorofenoxiácidos se absorben por todas las vías y pueden causar lesiones degenerativas hepáticas, renales, del sistema nervioso central y de otros órganos (Ferrer A, 2.003).

3.4.1.7. CLORO Y NITROFENOLES:

Los fenoles sustituidos son altamente tóxicos por todas las vías de absorción. Tras una prolongada y única exposición, los síntomas que se originan, se desarrollan rápidamente y, en caso de muerte, probablemente ocurrirá dentro de las 24-48 horas siguientes (Ray, 2.000). Una temperatura ambiental alta, como ocurre en el interior de los invernaderos, puede agravar los peligros de la exposición.

3.4.1.8. ORGANOMERCURIALES:

Los derivados orgánicos del mercurio presentan diferente toxicidad según el tipo de compuesto. Se absorben por todas las vías y pueden atravesar la barrera placentaria produciendo una intoxicación fetal muy grave (Repetto M, 2.004).

3.4.2. Intoxicaciones crónicas:

Se entiende por intoxicación crónica la que produce un tóxico cuando penetra en pequeñas dosis repetidas durante un largo período de tiempo de la vida del sujeto (Lilia A, 1.990).

Entre los factores desencadenantes de intoxicaciones crónicas en el hombre, se encuentra la exposición prolongada a productos industriales y plaguicidas.

Las manifestaciones tardías de las intoxicaciones crónicas, presentan su marco en los siguientes modelos (Bello y López de Cerain, 2.001):

A) Por acumulación del tóxico en ciertas partes del organismo, de forma que la cantidad eliminada es inferior a la cantidad absorbida, aumentando progresivamente la concentración del tóxico hasta que alcanzar los niveles necesarios para que se manifiesten los síntomas clínicos.

B) Por acumulación de los efectos producidos por la exposición repetida al tóxico, el cuál, sin embargo, se va eliminando del organismo. Una acumulación de efectos da lugar a que tras un período de latencia empiecen las manifestaciones clínicas de la intoxicación.

Los distintos tipos de plaguicidas van a desarrollar uno de los dos modelos anteriormente citados. A continuación, van a describirse las principales características de la toxicidad crónica de estas sustancias químicas .

3.4.2.1. ORGANOCLORADOS:

Las exposiciones prolongadas a pequeñas cantidades pueden producir alteraciones en la respiración, desórdenes nerviosos ó tumores. La intoxicación crónica provoca lesiones en el sistema nervioso central y periférico (Corey y cols. 1.991, Lemaire y cols. 2.004).

3.4.2.2. ORGANOFOSFORADOS:

Los compuestos organofosforados no se acumulan por exposiciones repetidas, pero si estas suceden en un periodo corto de tiempo, pueden presentar efectos acumulativos (Pilkington y cols., 2.001).

3.4.2.3. CARBAMATOS:

Reacciones alérgicas y efectos estrogénicos por algunos compuestos pertenecientes a este grupo (Bey y cols., 2.001).

3.4.2.4. PIRETROIDES:

Estas sustancias tienen capacidad entre moderada y alta para ser alergenos. La reacción de sensibilización más común es la dermatitis por contacto. Se pueden producir reacciones anafilactoides después de la sensibilización crónica y

manifestaciones de alergia respiratoria. Se han atribuido ataques asmáticos a la inhalación de piretroides, principalmente en individuos con una historia alérgica (Gibly y cols., 2.001).

3.4.2.5. BIPIRIDILOS:

Los bipiridilos se absorben también a través de la piel, especialmente cuando está irritada, y por inhalación, aunque no tanto como por vía oral (National Toxicology Program US, 2.000).

3.4.2.6. CLOROFENOXIACIDOS:

Pueden causar lesiones degenerativas hepáticas, renales, del sistema nervioso central y de otros órganos. Se han descrito casos de neuritis periférica en personas expuestas a ellos (Gibly y cols., 2.001).

3.4.2.7. CLORO Y NITROFENOLES:

No se acumulan en el organismo pero, en exposiciones repetidas, puede ocurrir una suma de efectos lesivos (Ray, 2.000).

3.5. Medidas del riesgo de exposición. Dificultades técnicas

Se entiende por riesgo la probabilidad de desarrollar la enfermedad, condicionada a la probabilidad de que el sujeto no muera por otro proceso diferente durante el estudio. (Gálvez R y cols., 2.001).

Atribuir un riesgo a la exposición a plaguicidas y mas concretamente a la exposición continuada, supone una seria dificultad técnica y epidemiológica.

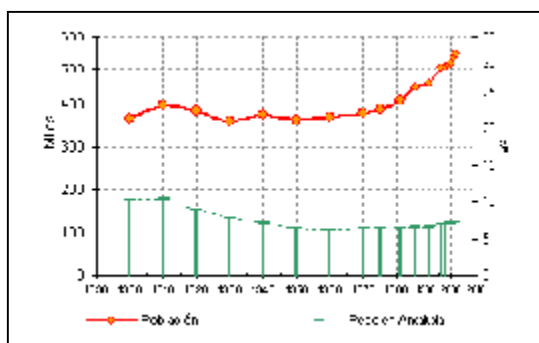
El termino Riesgo Atribuible carece de justificación, si no existe una relación causa-efecto entre la exposición y la enfermedad. Si la exposición provoca un cambio en la incidencia o en el riesgo, esa diferencia entre riesgos o tasas que se observan pueden ser ciertamente atribuibles a la exposición, pero muchos científicos podrían poner pegos, con razón, a la innecesaria implicación causal inherente en el término riesgo atribuible ó tasa atribuible. (Rothman, 1.987).

Ante las dificultades técnicas de "aislar el Riesgo", parece lógico quedarnos con una definición mas amplia y es la de "población de Riesgo", es decir, el conjunto de personas que poseen, en relación al resto de la población, una probabilidad aumentada de sucumbir ante la enfermedad como consecuencia de una exposición única, repetida o prolongada a los factores etiológicos, por razones hereditarias, propiedades endógenas o razones aún desconocidas (Jenicek M, 1.987).

Al ser este trabajo un estudio ecológico es necesario aceptar la existencia de posibles sesgos de confusión que podríamos encontrar al no conocer las posibles asociaciones de la patología en estudio con otros factores de exposición "confundentes", a pesar de eso, creemos que puede suponer un importante elemento de partida para el desarrollo de estudios posteriores más específicos casos-controles y cohortes.

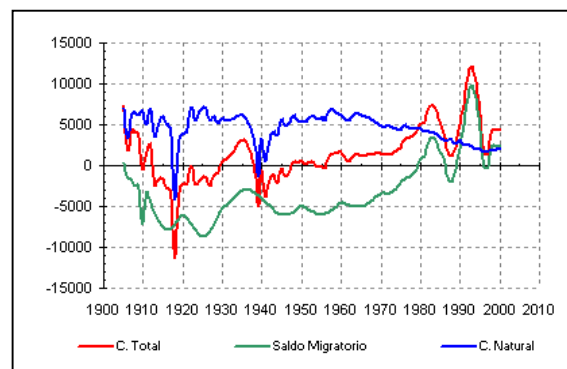
4. CARACTERÍSTICAS GEOGRÁFICAS DE LA PROVINCIA DE ALMERÍA

La provincia de Almería se encuentra ubicada en el sureste de la Península Ibérica, tiene una superficie de 8.774 Kms cuadrados, con una población de 546.498 habitantes (Fuente: Instituto de estadística de Andalucía IEA 2.003).



Como puede observarse en el gráfico adjunto, Almería ha sufrido un incremento importante de población en los últimos años, aumentando su peso en Andalucía.

En este aumento ha participado de forma importante la población inmigrante, como puede verse en el gráfico de la derecha, población que así mismo ha contribuido al aumento de la natalidad.



Su temperatura anual media es de 19,3º, con inviernos templados y apacibles. Estas características climáticas de la costa mediterránea han permitido el asentamiento e implantación de las prácticas de agricultura intensiva, destacando con especial relevancia la provincia de Almería, como zona de notable desarrollo experimentado en los últimos años en el cultivo bajo plástico.

La provincia de Almería cuenta en la actualidad con una superficie invernada de 26.694 Ha (Fuente: FIAPA. Delegación de Agricultura y Pesca,2.003), que

representan casi el 50% de la superficie total a nivel nacional y probablemente la zona con mayor concentración de invernaderos a nivel mundial. Debido al gran desarrollo de invernaderos destinados a la producción de hortalizas principalmente, flor cortada y plantas ornamentales, Almería, ha pasado a ocupar el primer puesto nacional en producción Hortofrutícola.

Casi el 80% de esta superficie invernada se localiza en el Poniente de Almería (desde la capital hasta el linde con la provincia de Granada) y el resto se localiza en el Levante almeriense (desde la capital hasta el linde con la provincia de Murcia).

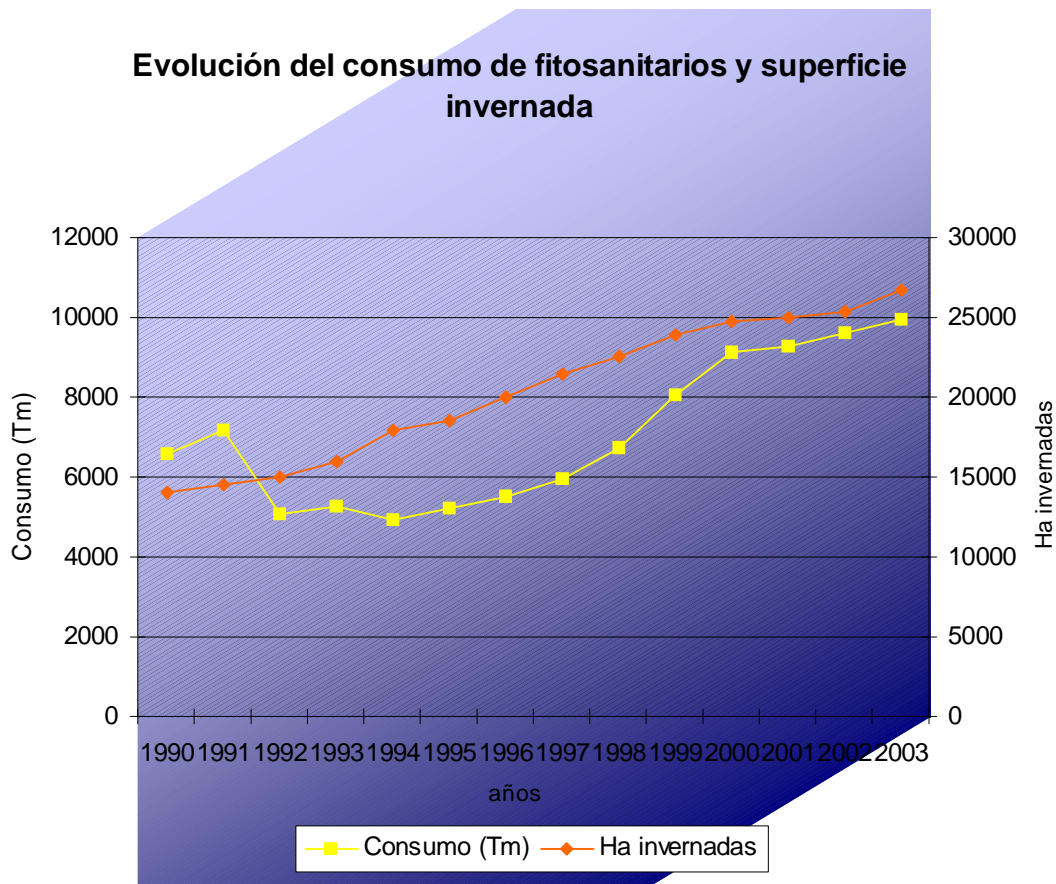
La superficie dedicada a la producción bajo plástico en esta provincia, ha experimentado una evolución con un marcado crecimiento, pasando de 500 m² de superficie invernada en el año 1.963 a 26.694 Ha invernadas en el año 2.003. El mayor incremento en la evolución de la superficie invernada se observa en el municipio de El Ejido, donde, de 5.545 Ha invernadas en el año 1.985, se ha pasado a 11.478 Ha de invernaderos en el 2.003 (Fuente: Instituto de Estudios Socioeconómicos Cajamar, 2.003).

De forma aproximada se puede indicar que en los últimos quince años, el incremento anual experimentado de superficie invernada es de 919 Ha en toda la provincia de Almería, destacando en la cabeza el municipio de El Ejido con un incremento anual de 355 Ha de superficie invernada, seguido de los municipios de Níjar con 162 Ha por año, Berja con 112 Ha por año, Almería con 87 Ha por año y Adra con 69 Ha por año (Sanjuán JF, 2.001) .

Los factores influyentes en el desarrollo de los invernaderos se fundamentan en el buen clima, especialmente por sus buenas temperaturas y elevadas horas de sol en invierno, ausencia casi total de heladas y presencia de acuíferos, permitiendo obtener buenas cosechas de hortalizas fuera de la época y en sencillos

invernaderos sin necesidad de climatizar. Otros de los factores es, que los ingresos por unidad de superficie, son muy superiores a los cultivos al aire libre, como consecuencia de las elevadas producciones y buenos precios al obtener las cosechas fuera de época (Sánchez-Hermosilla, 1.996).

Esta agricultura intensiva desarrollada en invernaderos, se caracteriza por una fuerte explotación de la tierra e incremento de la utilización de plaguicidas.



A lo largo del año 2.003, la superficie invernada en nuestra provincia, ha experimentado un notable crecimiento, debido en parte, a las nuevas explotaciones de invernaderos que se están desarrollando en la zona del Levante.

No obstante, en los últimos cinco años, se observa una ralentización en el incremento de la superficie invernada, con un claro desplazamiento de invernaderos desde las zonas más condensadas hacia nuevas zonas de expansión, como Níjar, Almería y Levante almeriense.

Estas hectáreas de invernadero se distribuyen de forma distinta en tres grandes áreas de la provincia de Almería y que coinciden con los distritos sanitarios de esta: distrito Poniente, distrito Almería y distrito Levante.

El distrito Poniente acapara el 78,5% del total de invernaderos de la provincia, con un total de 20.489 Ha, siendo por tanto, la zona de mayor consumo de productos fitosanitarios (7.801 Tm).

El espectacular crecimiento de superficie invernada que se ha producido en los últimos años en la zona del Poniente almeriense, queda reflejado en la siguiente imagen aérea.

En ella, se muestran los municipios de El Ejido y Roquetas de Mar, y puede apreciarse, el gran desarrollo que ha experimentado este tipo de agricultura intensiva, asentándose casi en la totalidad del territorio.



Esta expansión incontrolada del número de invernaderos, está provocando la ocupación de zonas de interés ambiental, como es el caso del Paraje Natural de Punta Entinas-Sabinal (parte inferior de la imagen rodeada con una línea amarilla), donde los invernaderos limitan todo el entorno de esta zona protegida, constituyendo una gran amenaza para la subsistencia del espacio natural.

En la comarca del Poniente, también destaca el municipio de Adra por su elevada concentración de invernaderos. El progresivo crecimiento de los cultivos bajo plástico, está acorralando e invadiendo lugares protegidos como la Reserva Natural de las Albuferas de Adra.

En la imagen aérea que se incluye a continuación, se muestra, como los invernaderos se extienden incluso dentro de los límites de este espacio protegido.



Las Albuferas de Adra se encuentran literalmente inmersas entre invernaderos (parte inferior de la imagen limitada por una línea roja).

Desde la declaración de este humedal como Reserva Natural, la superficie invernada no solo no ha disminuido, sino que ha aumentado dentro de los límites

del espacio protegido (Nevado y Paracuellos, 2.002), como cualquier fotografía aérea pone de manifiesto.

El importante desarrollo surgido en la agricultura intensiva en la comarca del Poniente almeriense, está provocando la expansión de los cultivos bajo plástico hacia poblaciones próximas, como es el caso de Dalías y Berja, donde en los últimos años, el número de invernaderos se ha incrementado de forma considerable.

En la imagen de la derecha se observa el desplazamiento de los invernaderos desde los núcleos más condensados a zonas cercanas como Dalías y Berja.



En la siguiente panorámica, puede observarse la extensión ocupada por los cultivos bajo plástico en toda la comarca del Poniente de la provincia de Almería:



A pesar de que este tipo de técnicas de cultivo se concentran principalmente en el Poniente y Campo de Dalías, se está produciendo en relación a la superficie de cultivo, una aceleración en la creación de nuevas zonas invernadas, extendiéndose por otros puntos de la provincia: municipios del bajo Andarax, como Pechina y Viator, en el Campo de Níjar, en el Levante e incluso en la propia capital almeriense.

Al distrito Almería le corresponden el 20,15% del total de invernaderos de la provincia, con un total de 5.820 Ha, siendo por tanto, una zona de consumo intermedio de productos fitosanitarios (1.990 Tm).



En Almería capital, la mayor concentración de invernaderos se localiza en la zona de la vega y en la desembocadura del río Andarax.

El distrito Levante tiene el 1,35% del total de invernaderos de la provincia, con un total de 385 Ha, siendo la zona de menor consumo de productos fitosanitarios (130 Tm).



B. PATOLOGÍAS RELACIONADAS CON EL ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A XENOESTRÓGENOS AMBIENTALES Y ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA ANATOMÍA DEL APARATO GENITAL MASCULINO: CRIPTORQUIDIAS

1. CRIPTORQUIDIAS

Puesto que la criptorquidia va a ser en última instancia el efecto de interés de nuestro Proyecto, en la siguiente sección de la Introducción pasamos a describir las características clínicas y epidemiológicas más relevantes de dicha patología, cuyo conocimiento es indispensable para poder abordar la investigación que se va a realizar.

1.1. Características clínicas de la criptorquidia

1.1.1. Recuerdo anatomo-fisiológico

El descenso testicular a través del canal inguinal comienza en la 8ª semana postconcepción y a las 40 semanas se ha completado. Este descenso tiene lugar en dos fases: la primera, independiente de los andrógenos, el testículo desciende desde su posición intraabdominal hasta el anillo inguinal interno y la segunda fase, andrógeno dependiente, el testículo desciende hasta el escroto durante el tercer trimestre o en los primeros meses del postparto (Garat 1.987, Hjertkvist 1.989, Hutson 1.997). La mayoría de los casos de criptorquidia se producen después de la semana 25 de gestación (Moller, 1.999) y teóricamente cualquier condición en la

madre o en el feto que altere la producción de andrógenos puede conducir a la aparición de criptorquidia (Hjertkvist, 1.989).

La situación del testículo en el escroto es necesaria para mantenerlo a la temperatura adecuada para que el eyaculado posea capacidad fecundante (Huhtaniemi, 1.994, Hutson, 1.997).

1.1.2. Concepto de criptorquidia. Clasificación

El término criptorquidia procede del griego "kriptós", escondido, y "orchis", testículo. En términos generales se considera que un testículo es criptorquídico cuando nunca ha estado en su situación normal en la bolsa escrotal ni se consigue desplazarlo a ella con la exploración física, pero se encuentra en el trayecto normal de descenso, siendo, por tanto, un descenso defectuoso o incompleto del testículo desde su origen retroperitoneal hasta su situación definitiva en el escroto; el testículo retráctil (ó en ascensor), por el contrario, ha estado alguna vez en el escroto y puede ser llevado a la bolsa mediante determinadas maniobras desde su posición inguinal; por último, el testículo ectópico es aquél que no se encuentra en el escroto y está fuera de la trayectoria normal de descenso del testículo (Garat, 1.987)

Scorer definió un testículo como criptorquídico cuando no puede ser arrastrado como mínimo 4 cm por debajo de la cresta púbica en cualquier momento antes de un año de edad, criterio según el cual es muy improbable que el testículo descienda espontáneamente (Chilvers, 1.984).

Las criptorquidias se clasifican en:

1) Testículos no palpables: clasificables tras la intervención quirúrgica:

- Ausentes: no se encuentra tejido testicular.
- Abdominales: el testículo se encuentra dentro de la cavidad abdominal.
- Canaliculares: el testículo está situado dentro del canal inguinal.

2) Testículos palpables:

- Emergentes: el testículo se localiza a nivel del orificio inguinal superficial ó puede llevarse a esta posición desde otra más elevada.
- En la bolsa inguinal superficial: el testículo se localiza sobre la aponeurosis del músculo oblicuo mayor del abdomen, es muy móvil y puede insinuarse casi hasta el escroto.
- Escrotal alto: el testículo, por manipulación, puede insinuarse hasta la posición más alta del escroto.

La frecuencia de casos de criptorquidia según la localización del testículo presenta la siguiente distribución: intraabdominal (10%), inguinal (20%), emergente o preescrotal (45%) y ectopia intersticial (teste por arriba y fuera del orificio del conducto inguinal) (25%) (Garat, 1.987), en general, la localización más frecuente del testículo no descendido es junto al cuello del escroto o inmediatamente por fuera del anillo inguinal externo (Hutson, 1.997).

1.1.3. Tratamiento de la criptorquidia

El tratamiento de la criptorquidia puede ser médico, quirúrgico o combinado. El tratamiento hormonal se considera de primera elección. Se inicia con la administración de hCG (Hormona Gonadotrofica Coria.I) intramuscular, con el fin

de estimular las células de Leydig y, por tanto, la síntesis de testosterona. También se puede utilizar GnRh (hormona liberadora de gonadotropinas hipofisarias) vía intranasal. Por último, se pueden emplear ambos fármacos, para los que se ha descrito un efecto sinérgico (Frick 1.993, Hadziselimovic y Herzog, 2.001).

El tratamiento quirúrgico se realiza cuando fracasa la terapia hormonal. También se recurre a esta modalidad terapéutica si existe una hernia inguinal concomitante y si el niño tiene más de 8 años (Garat, 1.987). La intervención quirúrgica de elección es la orquidopexia, cuyo objetivo es la fijación del testículo criptorquídeo al escroto. A veces, ante la imposibilidad de descender el testículo y/o la presencia de alteraciones importantes, es conveniente realizar una orquiectomía para evitar una posible malignización del testículo.

La orquidopexia no disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer testicular. Aún no está aclarado el papel de la orquidopexia y la edad en la que ésta se realiza en relación con el cáncer testicular, mientras algunos autores sugieren que la orquidopexia temprana permite detectar precozmente posibles tumores y que a mayor edad de realización de orquidopexia, mayor incidencia de cáncer de testículo (Brucker-Davis y cols., 2.004), otros autores no encuentran relación entre orquidopexia y riesgo de cáncer (Pike, 1.986).

Parece existir cierto grado de consenso para recomendar la intervención quirúrgica antes de los dos años (Vilardell, 1.988, Gill, 1.997).

1.2. Epidemiología de la criptorquidia

1.2.1. Epidemiología descriptiva

a) Frecuencia:

La criptorquidia es uno de los problemas urológicos pediátricos más frecuentes (Berkowitz, 2.004).

La prevalencia al nacimiento es de alrededor del 3-4% en recién nacidos a término y hasta 30% en prematuros en los que el proceso de descenso normal aún no se ha completado (Garat 1.987, de Kretser DM 2.004); sin embargo en más del 50% de los casos los testículos descienden definitivamente entre las 6 semanas y los 3 meses de edad (Tzvetkova, 1.996, Hutson, 1.997). Las tasas de orquidopexia, usadas como medida de la prevalencia de criptorquidia, indican que ésta se ha realizado en el 5% de los chicos al alcanzar la pubertad (Hutson, 1.997).

b) Trascendencia:

La importancia de esta malformación reside en la frecuencia de su asociación con infertilidad y malignidad testicular (Garat 1.987, Trussell JC 2.004).

El antecedente de criptorquidia se asocia con disminución del volumen testicular y progresiva degeneración histológica con pérdida de células germinales y disminución del diámetro de los túbulos seminíferos y fibrosis de los mismos así como con alteraciones de las vías espermáticas y de la concentración, movilidad y morfología de los espermatozoides, hechos estos que conducen a infertilidad (Paasch y cols., 2.004).

Se ha publicado un alto porcentaje de esterilidad en pacientes con criptorquidia bilateral, corregida o no quirúrgicamente, sin embargo, en casos de afectación unilateral se ha constatado tanto fertilidad normal como subfertilidad (Lipschulz 1.976, Lee y Coughlin 2.001, Brucker-Davis F 2.003) ; según algunos autores esta diferencia puede explicarse en función del momento en el que se produce la escrotalización (Garat, 1.987).

Los testículos de localización intracanalicular o abdominal presentan peor pronóstico en cuanto a la fertilidad que aquellos de localización inguinal (Hutson, 1.997).

La criptorquidia es el único factor de riesgo bien establecido para el cáncer de testículo (Berkowitz, 2.004), de forma que aproximadamente entre el 4 y el 11 % de las personas con tumores malignos de este tipo, tienen historia de criptorquidia (Depue 1.984, Abratt 1.992). El riesgo de tumor en un testículo intraabdominal es seis veces mayor que en un testículo criptorquídic en otra localización (Gill, 1.997); el 50% de los tumores aparecen sobre testes intraabdominales.

Sin embargo, el riesgo de cáncer de testículo en relación a los diferentes tipos de criptorquidia no está bien establecido y parece ser que la susceptibilidad a la malignidad está determinada por factores prenatales que dañan el testículo produciendo la criptorquidia, más que por la posición del testículo no descendido (Barthold y González, 2.003).

1.2.2. Epidemiología analítica

A) Marcadores y factores de riesgo:

Los factores de riesgo conocidos pueden agruparse como sigue:

1) Factores maternos:

- Edad: se ha encontrado mayor riesgo para las madres gestantes jóvenes (Wang J y Wang B, 2.002) y también para aquéllas de edad avanzada (Berkowitz 1.995, Akre y cols., 1.999), aunque otros autores no observan asociación con la edad materna (Weidner, 1.998).
- Talla: mayor riesgo de criptorquidia a mayor talla de la madre (Akre y cols., 1.999).
- Raza: los resultados se resumen en un mayor riesgo de criptorquidia para la raza blanca en relación a la negra (Depue, 1.984) así como un mayor riesgo en los hijos de las mujeres asiáticas (Weidner, 1.998).
- Nivel socioeconómico: la baja clase social se asocia con mayor frecuencia a la aparición de criptorquidia (Akre y cols. 1.999, Moller 1.999, Weidner 1.998).
- Grupo sanguíneo: en un estudio se ha encontrado mayor riesgo de criptorquidia cuando las madres son del grupo sanguíneo B (Depue, 1.984).
- Índice de masa corporal (índice de Quetelet) durante el embarazo asociado a bajos niveles de SHBG, lo que incremento los niveles maternos de estrógenos libres, situación que conduce a un exceso de riesgo para la criptorquidia (Depue, 1.984, Berkowitz, 1.995).
- Edad de la menarquia y duración de las menstruaciones: los hijos de madres con edad de la menarquia tardía (después de los 15 años) y con corta duración de la

menstruación (≤ 3 días) tienen mayor riesgo de presentar criptorquidia (Czeizel, 1.995).

- Historia obstétrica: en relación a la paridad o número de hijos, se ha observado mayor riesgo en primigrávidas (Depue 1.984, Hjertkvist 1.989, Akre y cols. 1.999, Moller 1.999), así como en mujeres con un nacimiento previo. Respecto al número de abortos, las madres con 3 o más abortos espontáneos previos tienen más riesgo de tener un hijo con criptorquidia (Berkowitz 1.995).

- Enfermedades durante el embarazo: las que se han asociado con una mayor frecuencia de presentación de criptorquidia son las siguientes: hipertensión arterial durante el embarazo (eclampsia) (Depue, 1.984, Hjertkvist, 1.989, Berkowitz, 1.995, Moller, 1.999), que está relacionada con una mala función de la placenta y por lo tanto con alterados niveles de hormonas sexuales (Akre y cols., 1.999); hiperemesis, pues, la presencia de vómitos está asociada a elevados niveles de estrógenos maternos (Depue 1.984, Hjertkvist 1.989); diabetes, al influenciar negativamente la función placentaria y debido a una secreción supranormal de hCG que produciría una hiperplasia de las células de leydig y finalmente un mayor riesgo de criptorquidia (Hjertkvist 1.989, Berkowitz 1.995) y la presencia de hemorragia al final del embarazo (Akre y cols., 1.999).

- Consumo de hormonas sexuales durante el embarazo: del tipo de estrógenos, DES y contraceptivos al inicio del embarazo; Rothman y Louik en 1.978 encuentran un riesgo relativo de criptorquidia de 1,9 para la toma de ACO un mes antes de la concepción o después de forma inadvertida (Depue, 1.984, Morley, 1.987).

- Insuficiencia placentaria: el papel etiológico de la insuficiencia placentaria en la aparición de criptorquidia se apoya en tres hechos: junto al parto de nalgas es una de las causas más frecuentes de realización de cesárea y ésta se asocia a la criptorquidia; los recién nacidos pequeños para la edad gestacional, consecuencia de una mala función placentaria, también tienen mayor riesgo de criptorquidia y por último, el sangrado en el tercer trimestre y la amenaza de aborto, asociados a la insuficiencia placentaria, también son factores de riesgo para la criptorquidia (Hjertkvist 1.989, Wang J y Wang B, 2.002).

2) Factores neonatales:

- Presentación fetal: se ha observado mayor riesgo de criptorquidia para la presentación de nalgas (Depue 1.984, Berkowitz 1.995, Akre y cols. 1.999, Moller 1.999).

- Método de parto: se ha descrito mayor riesgo para los niños nacidos mediante cesárea (Hjertkvist, 1.989, Berkowitz, 1.995).

- Parto múltiple: la frecuencia de criptorquidia es mayor en niños procedentes de partos gemelares o múltiples (Depue 1.984, Czeizel 1.995, Akre y cols. 1.999).

- Mes de nacimiento: se ha descrito un efecto estacional con picos de incidencia de criptorquidia en determinados meses del año (Hjertkvist 1.989, Berkowitz 1.995, Czeizel 1.995), debido a que los niveles de producción de testosterona, pueden variar, en función de las estaciones del año (Berkowitz 1.995).

- Bajo peso al nacer: es el factor más fuertemente asociado con esta malformación. El riesgo de criptorquidia se incremento conforme disminuye el peso del recién nacido (Wang J y Wang B, 2.002).
- Menor edad gestacional: los recién nacidos pretérminos tienen más riesgo de padecer criptorquidia (Depue 1.984, Morley 1.987, Berkowitz 1.995, Czeizel 1995, Moller 1.999)
- Recién nacido pequeño para su edad gestacional: también se ha encontrado que presenta mayor frecuencia de criptorquidia (Berkowitz, 1.995).
- Presencia de malformaciones congénitas: la criptorquidia frecuentemente se asocia a la hernia inguinal (Depue 1.984, Molier 1.999) y aparece en el 5% de los casos de hipospadias (Garat 1.987, Akre y cols. 1.999). También es frecuente en niños con alteraciones de cadera y malformaciones cardiacas (Hjertkvist, 1.989).

B) Teorías etiopatogénicas:

La criptorquidia presenta etiopatogenia multifactorial y no está aún totalmente aclarada. Se consideran los siguientes factores para explicar el fallo en el descenso testicular (Berkowitz 1.995, Gill 1.997, Hutson 1.997):

- 1) Factores genéticos: existe una predisposición genética para el desarrollo de criptorquidia, apareciendo en el 6% de los niños con padre criptorquídico y autores como Martinetti y colaboradores han demostrado aumentada la presencia de los marcadores genéticos HLA- A11 y A23 en niños con criptorquidia (Martinetti, 1.992).

Es frecuente la asociación de criptorquidia con síndromes como el de Down, Prader-Willi y Kalimann (Berkowitz, 1.995). También es mayor la incidencia en niños con alteraciones del tubo neural como mielomeningocele, anencefalia, etc. (Hadziselimovic, 1.983); Cortada y Kouseff (Cortada, 1.984) encuentran una asociación significativa entre criptorquidia y retraso mental, parálisis cerebral y epilepsia.

2) Factores mecánicos: fundamentalmente referidos a la presión de la cavidad abdominal, muy importante para el descenso del testículo (Husmann, 1.995). Uno de los síndromes asociados a la presencia de criptorquidia es el Síndrome de Prunne-Belly, que se caracteriza por una debilidad de la musculatura abdominal.

3) Factores hormonales: la incidencia de criptorquidia está incrementada en situaciones de déficit de gonadotrofinas como los síndromes de Kailman, Prader-Labhart-Willi, Lawrence-Moon-Bield y en alteraciones de la síntesis de testosterona (Palmer,1.991); segundo, la dihidrotestosterona y la gonadotropina coriónica humana pueden vencer la inhibición del descenso del testículo que produce el estradiol en el ratón y en el conejo; en tercer lugar, la administración prenatal en modelos animales de flutamida, un antiandrógeno, produce una incidencia del 50% de criptorquidia (Husmann, 1.995)

Las alteraciones pueden producirse en los distintos niveles de este eje: desórdenes hipotálamo-hipofisarios (los síndromes ya mencionados de déficit de GnRh e hipoplasia hipofisaria con déficit de gonadotropinas), alteraciones testiculares (anorquia, hipoplasia, déficit en la síntesis de MIS, etc.), déficit de 5 α -reductasa y desórdenes en los receptores androgénicos, como los observados en la feminización testicular y en los Síndromes de Reifenstein y de insensibilidad a los andrógenos (Gill, 1.997).

También niveles excesivos de estrógenos libres durante el embarazo pueden producir falta de descenso testicular (Hjertkvist, 1.989), posiblemente a través de la alteración en la secreción hormonal testicular, si bien en el momento presente existen pocos datos que demuestren esta hipótesis, aunque se ha encontrado asociación entre mayores niveles maternos de estradiol libre durante el primer trimestre del embarazo y criptorquidia (Depue, 1.984, Jones, 1.998).

En conclusión, puede afirmarse que el descenso del testículo es un complicado evento que está mediado por factores mecánicos, genéticos y hormonales y que la criptorquidia se produce cuando falla uno o más de dichos factores implicados (Husmann,1.995). Entre los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de criptorquidismo destacan: preeclampsia materna durante el embarazo, bajo peso al nacer, edad materna inferior a 24 años, haber tenido abortos anteriores en el primer ó segundo trimestre del embarazo y exposición paterna profesional a plaguicidas (Wang J y Wang B, 2.002).

2. ESTUDIOS ECOLOGICOS

Casi la totalidad de estudios epidemiológicos comparten la característica de que las observaciones realizadas pertenecen a personas individuales. Resulta posible llevar a cabo investigaciones en las que la unidad de observación sea un grupo de gente y no un individuo; tales estudios son llamados *ecológicos*. Los grupos pueden ser clases de municipios, ciudades, regiones o naciones. El único requisito necesario es que se pueda disponer de información sobre las poblaciones estudiadas, para medir cada población con respecto a la exposición y la enfermedad. Las medidas preferibles para cuantificar la ocurrencia de enfermedad en poblaciones son la incidencia o la mortalidad. La exposición se

mide también mediante algún índice global; por ejemplo, en nuestro caso número de varones dedicados a la agricultura o nº de hectáreas de invernadero.

Debido a que en los estudios ecológicos, los datos se basan en mediciones a las que se saca la media para poblaciones enteras, el grado de asociación entre exposición y enfermedad es, por lo general, más tenue. Además, el haber utilizado medidas aproximadas de exposición (Por ejemplo, Ha. de invernadero en vez de niveles de exposición a plaguicida) y enfermedad (prevalencia, en vez de incidencia) atenúan aún más las asociaciones. Las mayores dificultades de los estudios ecológicos, no obstante, provienen habitualmente de la falta de disponibilidad de los datos considerados necesarios para controlar el efecto de confusión en el análisis. Un inadecuado control de éste, junto a asociaciones que de entrada están atenuadas, producen resultados que pueden ser de cuestionable validez. El problema de las inferencias inadecuadas a partir de datos ecológicos ha sido denominada «la falacia ecológica» (Morgenstern, 1.982). Pese a tales problemas, estos estudios han sido útiles para describir diferencias en poblaciones; incluso aunque estuviesen confundidas por factores desconocidos o incontables, tales diferencias señalan al menos la presencia de un efecto que vale la pena seguir investigando.

La medida del resultado en un análisis ecológico es habitualmente una variable continua, como la tasa de criptorquidias en un municipio, lo que distingue a los estudios ecológicos de otros estudios epidemiológicos y requiere un abordaje analítico diferente de otros que tuviesen como resultado una variable discreta.

El modelaje multivariado es una forma conveniente de diseccionar la variabilidad de la variable resultado y la explica como función de diversas otras variables independientes. Los análisis multivariados aplicados a un análisis ecológico se corresponden bien con un problema de regresión clásica, ya que lo típico es que midan en una escala continua no sólo la variable resultado, sino también a todas las variables independientes (Rothman K, 1.987).

**JUSTIFICACIÓN Y
OBJETIVOS**

II.- JUSTIFICACIÓN

Cabello (1.996), realizó un análisis de los riesgos toxicológicos y medioambientales derivados de la utilización de pesticidas en cultivos en invernaderos del Sur de España, en el que llega a la conclusión, de que el uso de productos fitosanitarios en estos invernaderos es considerablemente mayor que en el resto de la geografía nacional, debido a la mayor incidencia de plagas que conlleva este tipo de agricultura. Este mayor uso, acarrea un elevado riesgo toxicológico para los agricultores, especialmente por el tiempo de exposición a los productos fitosanitarios y el tipo de toxicidad media-alta de los mismos, agravando la situación también el realizar las aplicaciones dentro de los invernaderos, ligados a altas temperaturas y humedad relativa.

Como se ha planteado a lo largo de la introducción del presente trabajo, han sido numerosos los estudios que relacionan las criptorquidias con un posible efecto estrogénico y este a su vez, con la posible exposición a determinadas sustancias químicas. Tal es el caso de las sustancias químicas industriales (ftalatos, bisfenoles, alquilfenoles, PCBs, bifenilos...), subproductos de procesos industriales (dioxinas y furanos), ocupando un lugar preponderante determinados grupos de plaguicidas.

La provincia de Almería presenta unas características especiales en cuanto al desarrollo de actividades agrícolas intensivas y distribución de los invernaderos y por lo tanto, al uso de plaguicidas, definiéndose áreas de elevado uso frente a otras de muy bajo consumo de plaguicidas, estableciéndose diferentes niveles de

exposición humana en base a los niveles de utilización de dichos productos químicos.

Este trabajo aprovecha las características particulares de la provincia de Almería, diferenciándose áreas como el Poniente almeriense, que por su enclave geográfico, junto con unas condiciones climáticas favorables para la práctica de técnicas de agricultura intensiva, es considerada como la zona con la mayor concentración de invernaderos a nivel mundial y por ende, con un elevado uso de plaguicidas, y áreas de la provincia, correspondientes al Levante de Almería, donde la actividad agrícola no está tan desarrollada, relacionándose con un menor uso de plaguicidas .

Este estudio epidemiológico pretende identificar la relación existente entre criptorquidia, ejemplo de una alteración visible del aparato genitourinario masculino, y la exposición a plaguicidas como factor de riesgo.

No obstante, este trabajo se plantea como un estudio ecológico, lo que hace necesario aceptar la existencia de posibles sesgos de confusión que pueden presentarse al desconocer posibles asociaciones de la patología en estudio con otros factores de exposición “confundentes”, a pesar de esto, pensamos que puede suponer un importante punto de partida para el posterior desarrollo de estudios más específicos de casos-controles y cohortes.

OBJETIVOS:

Identificar la fuerza de asociación entre las principales alteraciones en el desarrollo del aparato génito-urinario del varón, con especial énfasis en la criptorquidia, y un conjunto de potenciales marcadores y factores de riesgo, clasificados en los siguientes grupos:

1. características demográficas de la madre.
2. antecedentes de interés previos al embarazo.
3. profesión del padre relacionada con actividades agrícolas
4. exposición a plaguicidas en base al número de hectáreas invernadas

PERSONAS Y MÉTODOS

IV.- PERSONAS Y MÉTODOS

1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo ecológico, en el que se ha elaborado un mapa de distribución de la frecuencia de criptorquidias en poblaciones expuestas, en base a los diferentes niveles de utilización de plaguicidas en cada una de las zonas en estudio.

2. PERIODO DE ESTUDIO

La recogida de datos de las historias clínicas del presente estudio se realizó en dos fases:

- a) La primera fase de recogida de datos, se realizó en el Hospital de Torrecárdenas de Almería, tomando como base las criptorquidias diagnosticadas en dicho hospital en el periodo comprendido entre 1.993 y 2.003. En este mismo hospital también se recogieron los datos de criptorquidias correspondientes al Hospital de Levante en el intervalo de tiempo al que se ha hecho referencia y cuyos historiales clínicos residen en este centro hospitalario.
- b) La segunda fase de recogida de información se llevó a cabo en el Hospital de Poniente, recogándose los datos correspondientes a las criptorquidias diagnosticadas en este centro sanitario en el periodo de tiempo citado anteriormente.

Por otro lado, se recogieron datos del número de hectáreas de invernaderos y su distribución geográfica desde el año 1.985 hasta el año 2.003; se seleccionó el periodo 1.993-2.003 para su posterior correlación con los datos de criptorquidias.

Así mismo, se distribuyeron en función del uso de plaguicidas, como zona de alto riesgo el distrito Poniente, zona de riesgo moderado el distrito Almería y zona de bajo riesgo el distrito Levante.

Paralelamente, se recogieron los datos demográficos y laborales correspondientes a las zonas mencionadas.

3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio está constituida por pacientes varones diagnosticados de criptorquidias, dentro del intervalo de estudio (1.993-2.003), en los Hospitales almerienses:

- Hospital de Torrecárdenas (Almería)
- Hospital de Poniente
- Hospital de Levante

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

El criterio de selección de la muestra se fundamenta en las criptorquidias diagnosticadas en el "CMBD" hospitalario, en el periodo de estudio (1.993 - 2.003).

CONJUNTO MÍNIMO BÁSICO DE DATOS (C.M.B.D.)

Podemos definir el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del paciente hospitalizado como un conjunto de variables obtenidas en el momento del alta que proporcionan datos sobre el paciente, su entorno, la institución que lo atiende y su proceso asistencial.

Representa en definitiva aquella información básica cuya necesidades común a diferentes usuarios (clínicos, gestores, planificadores, epidemiólogos, etc.) sin que ello signifique que sea suficiente.

Informa sobre la casuística hospitalaria y proporciona conocimientos de las características de la morbilidad ingresada en las Instituciones Hospitalarias, su frecuencia, distribución geográfica y por grupos de edad y sexo.

La idea de obtener una información sanitaria que pudiera ser tratada informáticamente y que supusiera un “resumen clínico” fue desarrollada primero en EE.UU. y posteriormente en Europa.

En 1.972 el Comité Nacional de Estadísticas Vitales y Salud de EE.UU. propone un total de 13 ítems elegidos entre datos de fácil comparación y que aportasen el máximo de información deseable de cada episodio de hospitalización, preservando la identidad del paciente. A su vez en 1.975 el Comité de Información y Documentación Científica y Tecnológica de la Comunidad Europea creó un grupo de trabajo sobre información biomédica y de la salud con el objeto de normalizar la información clínica en los hospitales de la Comunidad.

Posteriormente, de este grupo surge un subgrupo denominado BM 3 con el encargo concreto de seleccionar una serie de datos que pasarían a formar parte de estos resúmenes clínicos. Como resultado de este estudio surge el denominado “European Minimun Basic Data Set”, sobre el que el 14 de diciembre de 1.987 el Consejo Interterritorial incluye la propuesta de un Conjunto Mínimo Básico de Datos para todo el territorio nacional.

COMPONENTES DEL CMBD

La reunión del 14 de Diciembre de 1.987 del Consejo interterritorial de Salud propone un total 14 ítems como componentes del C.M.B.D. Estos son:

1. Identificación del hospital
2. Identificación del paciente
3. Fecha de nacimiento
4. Sexo
5. Residencia.
6. Financiación
7. Fecha de ingreso
8. Circunstancia del Ingreso.
9. Diagnóstico principal y secundario
10. Procedimientos quirúrgicos y obstétricos.
11. Otros procedimientos
12. Fecha del alta
13. Circunstancias del alta
14. Identificación del médico responsable del alta.

El desarrollo del C.M.B.D. ha sido desigual según las diferentes autonomías de tal manera que cada una ha creado una normativa independiente con más o menos ítems. Concretamente en Andalucía se rige por la Resolución 14/93 de 4 de junio del Servicio Andaluz de Salud sobre regulación del informe de Alta Hospitalaria y del Conjunto Mínimo Básico de Datos.

5. CRITERIOS DE COMPARACIÓN GEOGRÁFICOS

Las variables independientes que se han considerado para establecer una correlación entre el número de casos de criptorquidias y poblaciones de agricultura intensiva donde se utilizan niveles elevados de plaguicidas son:

- Número de varones
- Número de varones trabajadores del sector primario
- Número de hectáreas de invernadero
- Porcentaje de hectáreas invernadas

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este apartado hemos realizado un análisis descriptivo de las variables de estudio recogidas en las fuentes de información, así como de las variables que se han propuesto como posibles factores de riesgo.

Para determinar las relaciones existentes entre estas variables y del grado de correlación de las mismas, se ha aplicado análisis bivariante y test de Chi cuadrado.

6.1. Variables de estudio

6.1.1. Variables de lugar

- *Superficie invernada por municipios*: variable cuantitativa que recoge el número de hectáreas de superficie invernada en cada uno de los municipios de la provincia.

- *Evolución de las hectáreas de invernadero en la provincia de Almería*: variable cuantitativa que recoge el número de hectáreas invernadas por años desde 1.985 al 2.003.
- *Distribución de los mismos en tres áreas diferenciadas*: variable cuantitativa que recoge el número de hectáreas en cada municipio agrupados estos en tres zonas correspondientes a los distritos sanitarios y bien diferenciadas en cuanto al uso de fitosanitarios.
- *Evolución del crecimiento de invernaderos en cada una de estas áreas (distritos)*: variable cuantitativa que recoge el número de invernaderos por años desde 1.985 al 2.003 y por áreas (distritos).
- *Evolución del consumo de fitosanitarios en la provincia de Almería*: variable cuantitativa que expresa el consumo de plaguicidas por años, desde 1.985 hasta 2.003.
- *Gasto de plaguicidas por áreas*: variable cuantitativa que expresa el gasto de plaguicidas por toneladas métricas.
- *Gasto de plaguicidas por población*: variable cuantitativa que refleja el gasto de plaguicida por número total de varones en cada uno de los distritos sanitarios.
- *Uso de plaguicidas más frecuentes*: variable cualitativa que expresa los tipos de plaguicidas utilizados con más frecuencia en la zona de estudio.
- *Uso de plaguicidas más frecuentes con efecto estrogénico demostrado*: variable cualitativa que expresa los tipos de plaguicidas con actividad estrogénica utilizados con más frecuencia en la zona de estudio.

6.1.2. Variables de persona

- *Número de historia*: variable cuantitativa que se recogió a efectos de contrastarlos con los datos recogidos en el CMBD.
- *Edad en el momento en el que se realiza el tratamiento*: variable cuantitativa expresada en años, que posteriormente se ha agrupado en intervalos de edad.
- *Estado civil*: variable cualitativa.
- *Actividad profesional*: variable cualitativa que recogió la actividad que desarrollaban en el momento del diagnóstico.
- *Municipio*: variable cualitativa que se recogió a efectos de contrastar número de casos con otras variables de interés, como hectáreas de invernadero, número de personas dedicadas a la agricultura, etc.
- *Distritos sanitarios*: variable cualitativa en la que los municipios se agruparon en función de su pertenencia a alguno de los distritos sanitarios de nuestra provincia constituidos por el distrito Almería, Levante Alto Almanzora y Poniente.
- *Motivo de ingreso*: variable cualitativa que se recogió para determinar el tipo de patología motivo de consulta.
- *Tipo de criptorquidia*: variable cualitativa que se recogió a efectos de valorar si se trataban de criptorquidias izquierdas, criptorquidias derechas ó criptorquidias bilaterales.
- *Antecedentes familiares*: variable cualitativa que se recogió con el fin de determinar antecedentes con patologías afines a las del estudio.
- *Antecedentes personales*: variable cualitativa recogida para determinar patologías del propio paciente relacionadas con la enfermedad del estudio.
- *Enfermedad actual*: variable cualitativa que incluía criptorquidias y excluía todas las demás patologías.

- *Exploración*: variable cualitativa en la que se describen las características de la patología en estudio.
- *Estudios complementarios*: variable cualitativa que recogió todos las pruebas que se desarrollaron como consecuencia del motivo de consulta.
- *Tratamiento quirúrgico*: variable cualitativa que recogió el tipo de intervención que se llevó a cabo.
- *Diagnóstico*: variable cualitativa que recogió la catalogación definitiva del proceso.
- *Otros datos de interés*: variable cualitativa en la que se incluyó datos relacionados con el paciente y con sus familiares que puedan aportar información al estudio.
- *Número de hectáreas invernadas por municipio*: variable cuantitativa continua que expresa la superficie invernada en cada uno de los municipios.
- *Número de criptorquidias por municipio*: variable cuantitativa discreta.
- *Número de criptorquidias por hectáreas invernadas*: variable cuantitativa discreta.
- *Población de varones en cada uno de los municipios*: variable cuantitativa discreta.
- *Número de varones que trabajan en la agricultura en cada uno de los municipios*: variable cuantitativa discreta.

6.2. Análisis univariante

Se clasificaron todas las variables del estudio, en función de su naturaleza, en variables cuantitativas continuas, cuantitativas discretas y variables cualitativas.

Para las variables cualitativas se calculó frecuencia absoluta, relativa y acumulada y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central: media, moda y mediana y medidas de dispersión: desviación típica, amplitud, máximo y mínimo.

6.3. Análisis bivariante

Para el análisis bivariante se han utilizado los siguientes tests:

- Análisis de regresión lineal
- Coeficiente de correlación de Pearson

También se han realizado las pruebas de Chi cuadrado para el estudio comparativo entre los diferentes distritos sanitarios.

7. SOPORTE INFORMÁTICO

Los datos procedentes de las historias clínicas de los varones diagnosticados de criptorquidias, utilizando como criterio de selección, los datos recogidos en el "CMBD" hospitalario, fueron inicialmente introducidos en hojas de cálculos diseñadas mediante el programa Excel (6.0).

Así mismo, se creó otra base de datos en el programa Excel (6.0), con los datos correspondientes a las variables de lugar: número de hectáreas invernadas, porcentaje de hectáreas invernadas y consumo de plaguicidas, y con las variables de persona: número de varones y número de varones agricultores.

Sendas bases de datos, se fusionaron en un solo archivo en formato "sav" en el programa SPSS (10.0), mediante el cuál, se realizó el análisis univariante y bivariante (Regresión lineal simple y correlación de Pearson).

El estudio comparativo por distritos sanitarios, se realizó mediante el programa EpiInfo (versión 2.002).

RESULTADOS

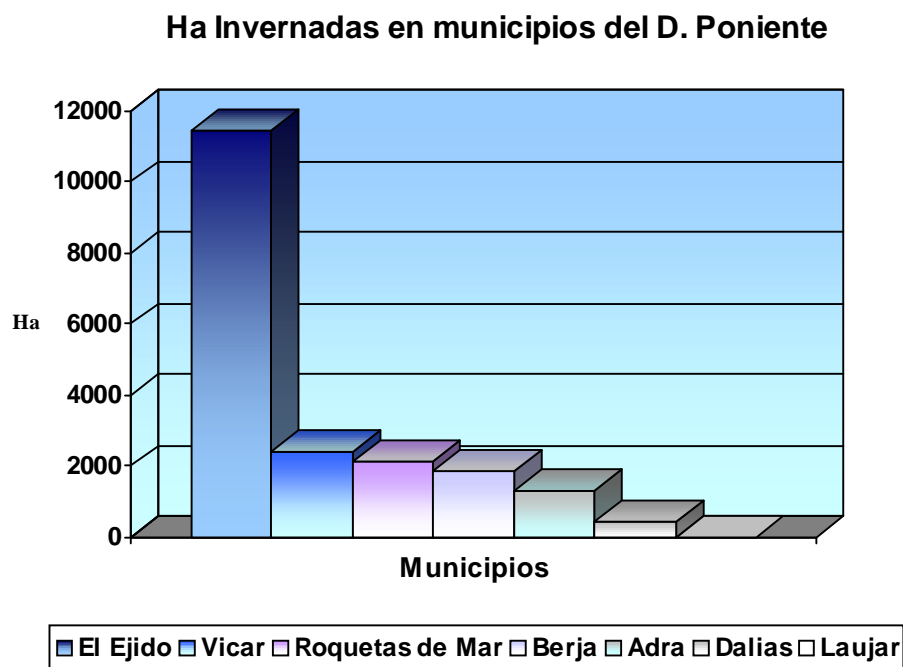
V.- RESULTADOS

1. RESULTADOS CORRESPONDIENTES A LAS VARIABLES DE ESTUDIO

1.1. Variables de lugar

1.1.1. Superficie invernada por municipios:

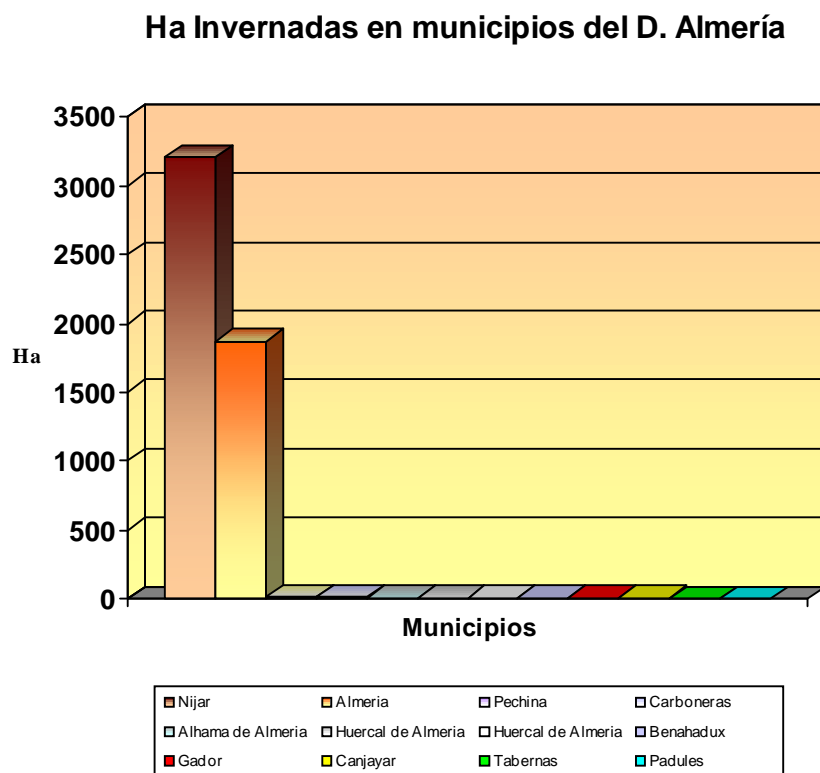
a) Distrito Poniente:



En el Distrito Poniente, el municipio que presenta un mayor número de hectáreas invernadas es El Ejido con 11478 Ha (56%), seguido de los municipios de Vícar y Roquetas de Mar con 2402 Ha (11.7%) y 2135 Ha (10,41%) respectivamente. Como puede observarse en el gráfico, El Ejido se sitúa a la cabeza destacando notablemente con un número muy elevado de invernaderos,

siendo el único que supera las 11000 Ha invernadas. El resto de municipios presentan una extensión de superficie invernada inferior a 3000 Ha.

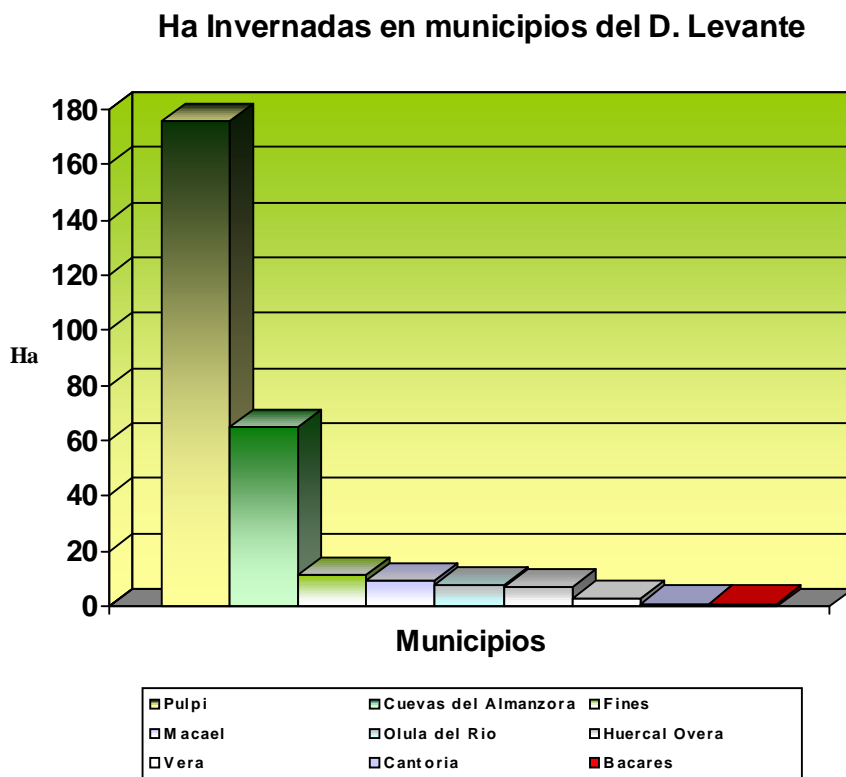
b) Distrito Almería:



En el Distrito Almería, el municipio que presenta un mayor número de hectáreas invernadas es Níjar, con una superficie de 3203,28 Ha, lo que supone un 55% del total de Ha de invernaderos de este Distrito, seguido de Almería capital, con cifras cercanas a la mitad de Ha de Níjar (1868,58 Ha), lo que representa el 32% del total de la superficie de invernaderos del D. Almería. El resto de municipios pertenecientes a este Distrito, presentan una extensión de superficie invernada prácticamente insignificante, solo superando las 10 Ha de invernaderos los municipios de Pechina, Carboneras y Alhama de Almería, como

puede observarse en el gráfico. El municipio de Níjar es el único que supera las 3000 Ha de cultivos bajo plástico.

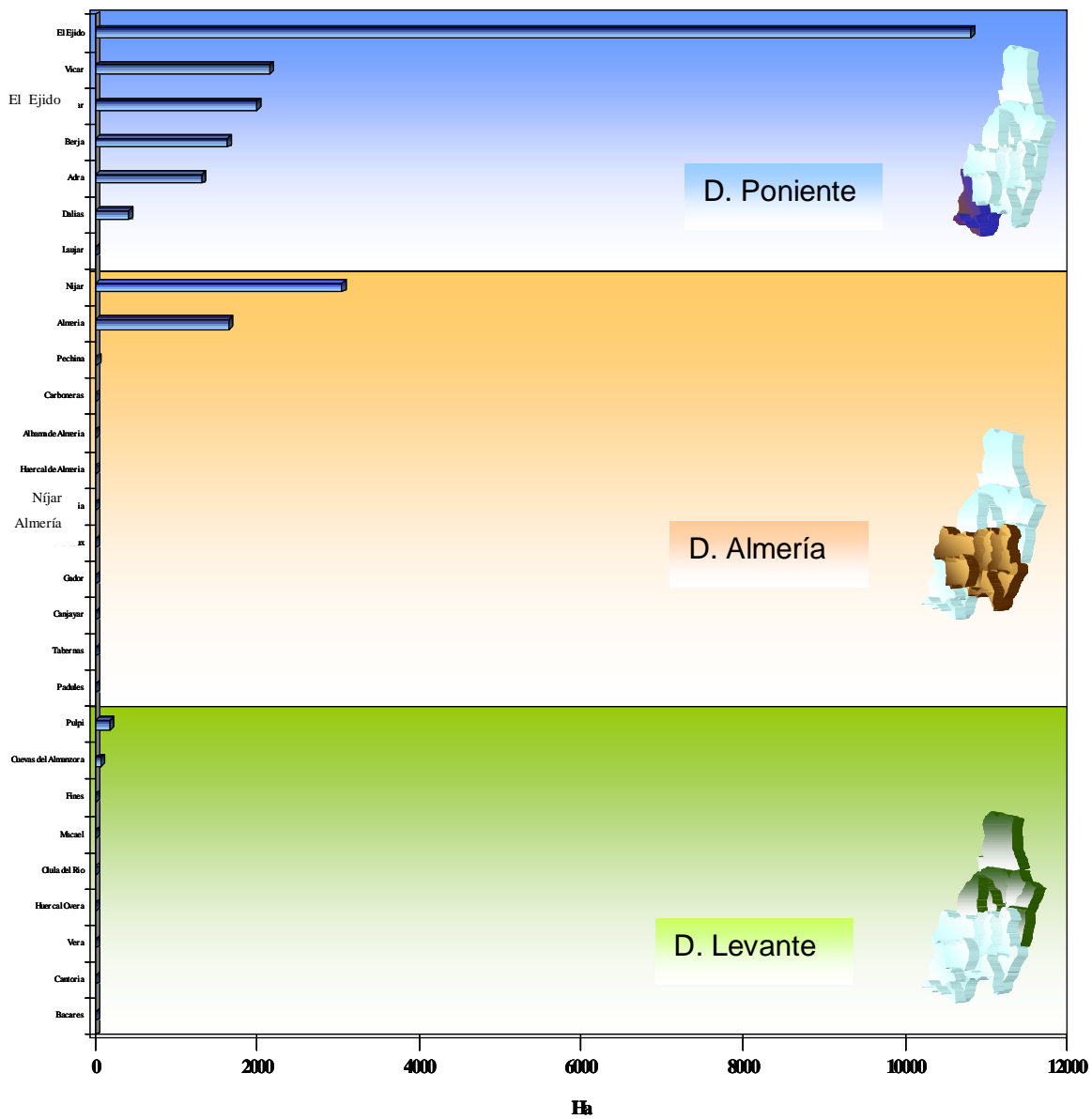
c) Distrito Levante:



En el Distrito Levante, destaca el municipio de Pulpí con una extensión de cultivos bajo plástico de 176 Ha, lo que representa el 45,7% del total de Ha invernadas de este Distrito, seguido de Cuevas del Almanzora (65 Ha), con algo menos de la mitad de hectáreas invernadas que Pulpí. El resto de municipios del D. Levante presentan una superficie invernada inferior a las 20 Ha, como queda reflejado en el gráfico anterior.

d) Municipios de la provincia de Almería:

Ha invernadas en municipios de Almería



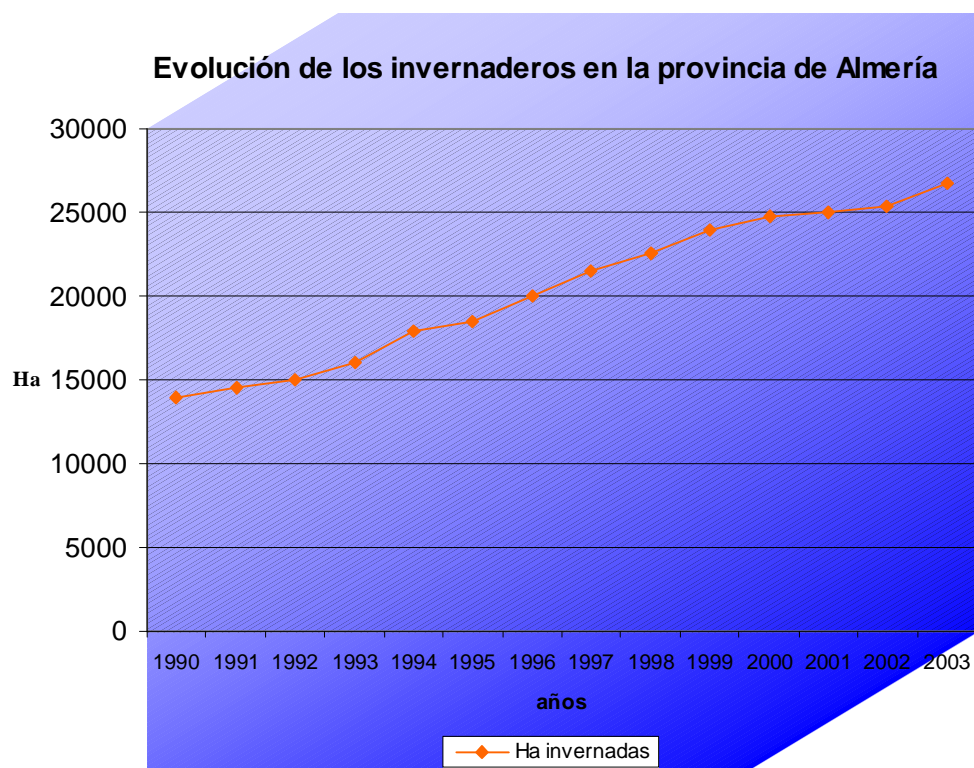
El gráfico anterior muestra el importante desarrollo que se ha producido de los cultivos bajo plástico en el término de El Ejido, situándolo en primera posición con un número muy elevado de hectáreas invernadas, desmarcándose notablemente del resto de municipios, lo que supone el 43% del total de Ha invernadas de la provincia de Almería.

Se hace necesario resaltar, que solo el municipio de Níjar, correspondiente al Distrito Almería, supera en extensión de superficie invernada a los municipios del Distrito Poniente, excluyendo El Ejido, con un 12% del total de Ha invernadas de la provincia de Almería. En el Distrito Levante, es el municipio de Pulpí el que destaca con mayor número de invernaderos con un 0,65% del total de superficie invernada de la provincia de Almería, cifra irrelevante al compararla con El Ejido y Níjar, municipios con mayor concentración de invernaderos en los otros dos distritos.

Analizando conjuntamente la evolución de la superficie invernada de todos los municipios de cada uno de los distritos de la provincia de Almería, se observa, como aquellos que pertenecen al D. Poniente, son los que han experimentado un mayor crecimiento en relación a los municipios del D. Almería y D. Levante.

De los 101 municipios de la provincia de Almería, los que se incluyen en zonas de interés, tales como el Campo de Dalías, Campo de Níjar, Levante almeriense y Bajo Andarax, representan el 99,67% de toda la superficie invernada de la provincia de Almería, destacando el Campo de Dalías con el 78,5% y el Campo de Níjar con el 12,53%.

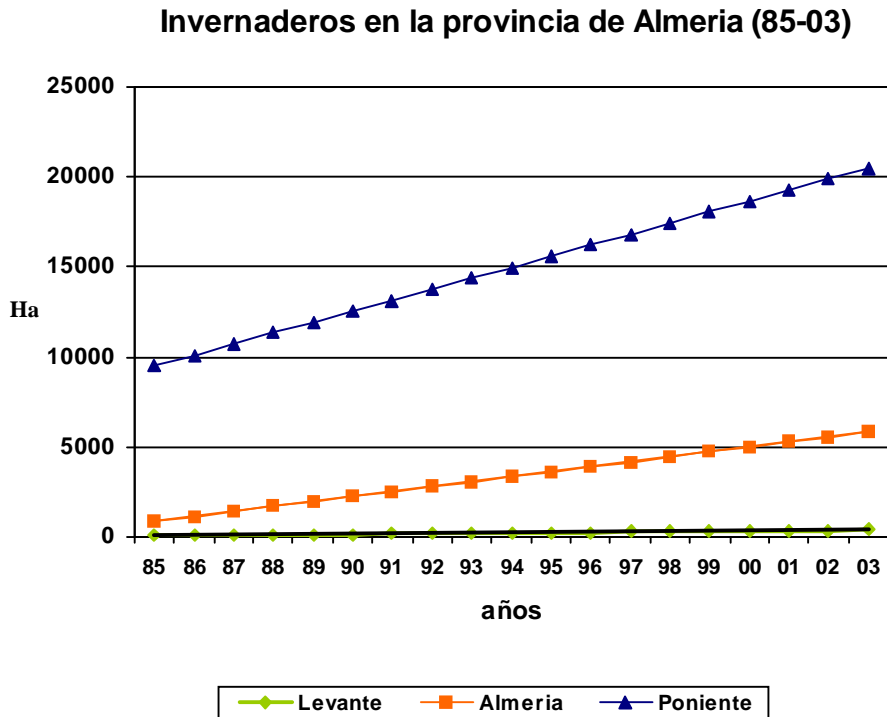
1.1.2. Evolución de las hectáreas de invernadero



Por su excepcional climatología, la provincia de Almería, presenta grandes cualidades para el asentamiento de una agricultura intensiva, desarrollada en cultivos bajo plástico, con gran explotación de la tierra.

En los últimos trece años, la influencia de estos factores, han potenciado el desarrollo de los cultivos en invernaderos, con un aumento progresivo en extensión y en volumen de producción, experimentando un mayor crecimiento a partir de 1995, como se muestra en el gráfico. En este periodo de tiempo, la superficie invernada ha pasado de 14000 Ha a 26694 Ha, lo que supone un aumento de un 66,5% respecto a 1990.

1.1.3. Distribución de los mismos en tres áreas diferenciadas



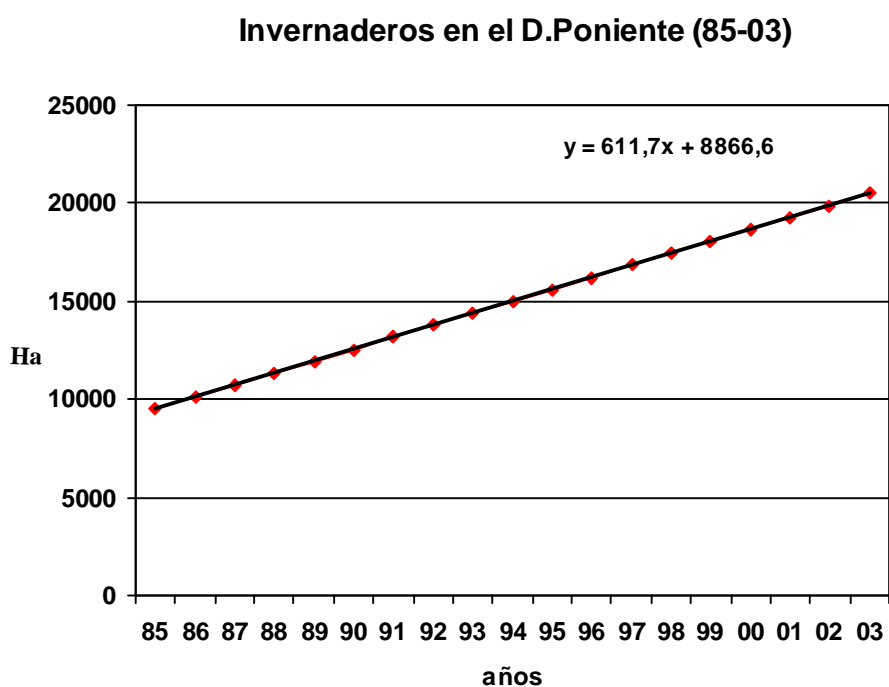
Realizando un estudio comparativo de la evolución de la superficie invernada de los tres distritos en estudio, se observa como en el D. Poniente se ha producido un importante y progresivo crecimiento del número de hectáreas invernadas, en relación con el D. Almería y el D. Levante, donde el número de invernaderos también se ha incrementado, pero de forma más paulatina.

En el esquema anterior puede observarse como la pendiente de la recta de regresión correspondiente al D. Levante es prácticamente nula, lo que expresa el escaso desarrollo que han experimentado los invernaderos en esta zona, a diferencia de la pendiente de la recta de regresión del D. Poniente, que presenta

gran inclinación, lo cual refleja la intensa actividad agrícola desarrollada en esta comarca almeriense.

1.1.4. Evolución del crecimiento de invernaderos en cada una de estas áreas (distritos)

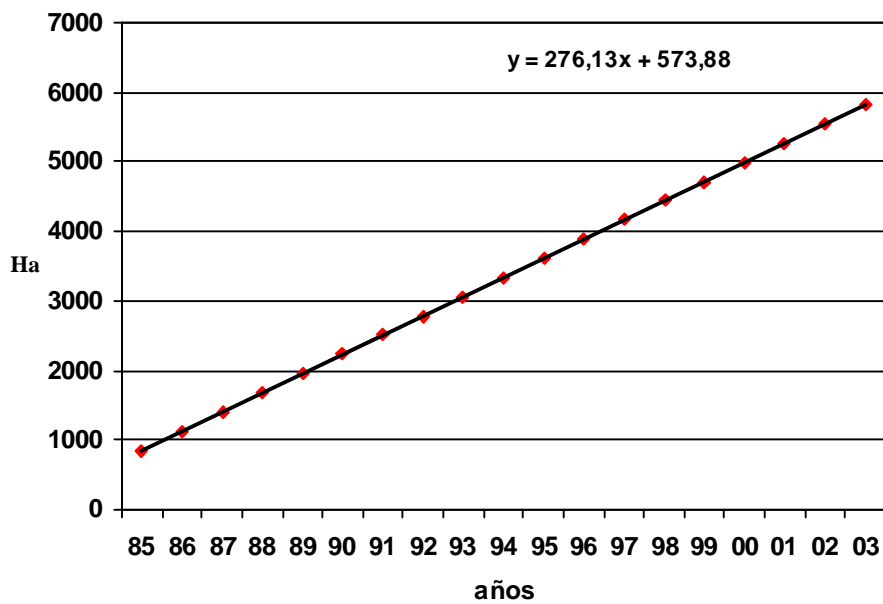
a) Distrito Poniente:



El número de invernaderos en el Distrito Poniente ha crecido en un 51% respecto a 1985, pasando de casi 10000 hectáreas invernadas a más del doble, con 20489 hectáreas de invernaderos, como puede observarse en el gráfico. Estas cifras reflejan el rápido desarrollo de la agricultura en esta zona, lo que implica altos niveles de utilización de plaguicidas para la protección de los cultivos, justificando la asignación de zona con elevado uso de plaguicidas, al D. Poniente.

b) Distrito Almería:

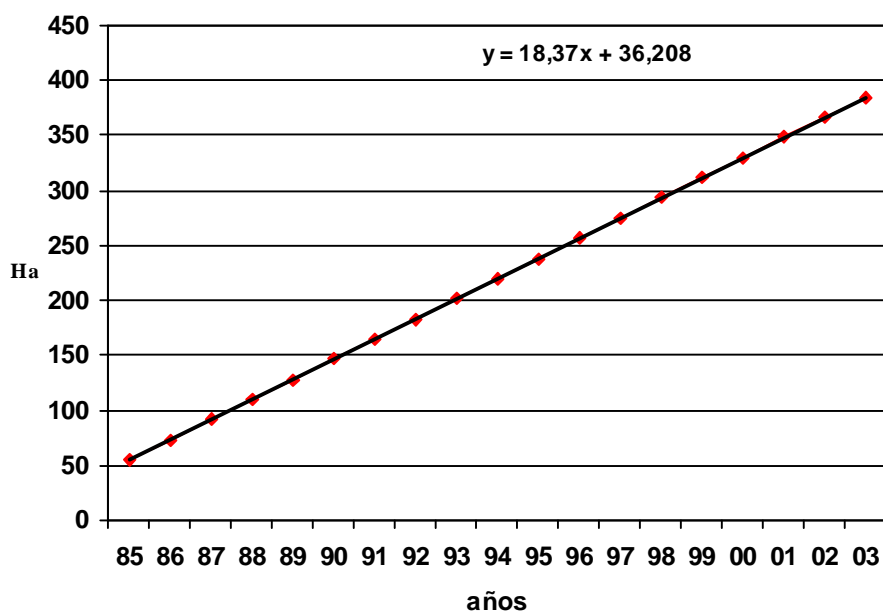
Invernaderos en D. Almeria (85-03)



La extensión de la superficie invernada en el Distrito Almería, ha supuesto un crecimiento de un 7,2% respecto a 1985, pasando de 850 Ha invernadas a 5820 Ha, en el 2003. Este crecimiento moderado de los invernaderos, expresa el grado de actividad agrícola desarrollada en la zona, relacionando el consumo de plaguicidas con el número de hectáreas invernadas. En base a esta justificación, se ha asignado al D. Almería, zona de uso moderado de plaguicidas.

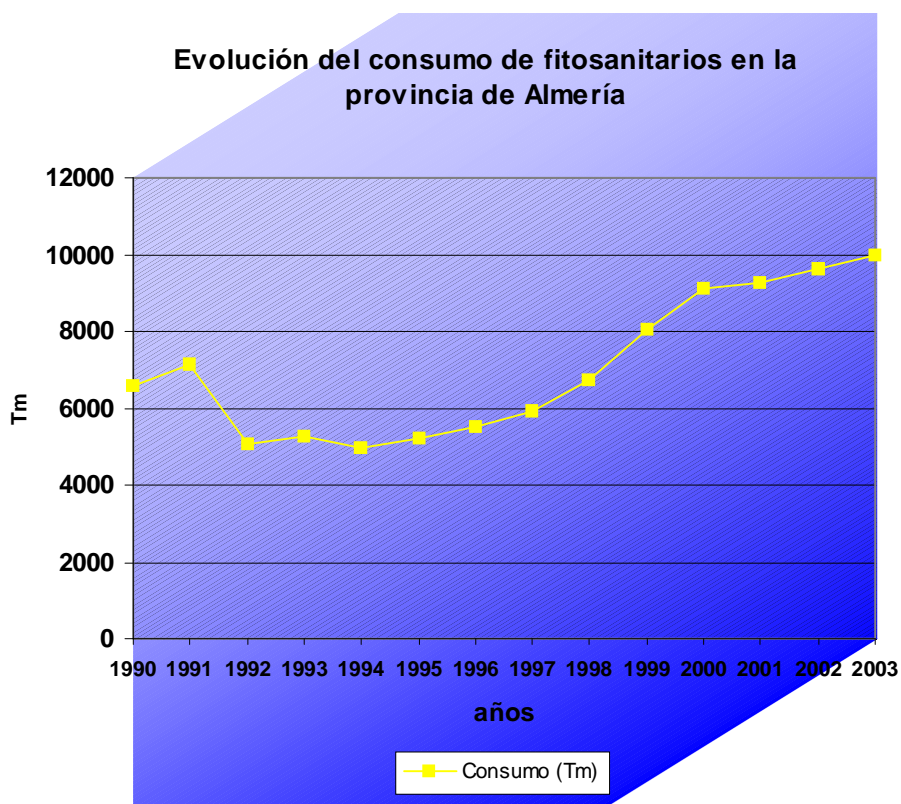
b) Distrito Levante:

Invernaderos en D. Levante (85-03)



En el Distrito Levante, el crecimiento de los invernaderos ha significado un 0,46% en relación a 1985, pasando de 54,57 Ha invernadas a 385,24 Ha en el 2003. El pequeño porcentaje que representa la evolución de los cultivos bajo plástico en el Levante, muestra la escasa actividad agrícola desarrollada en esta zona. Relacionando el gasto de plaguicidas con el número de hectáreas de invernaderos, el D. Levante se considera como zona con bajo uso de plaguicidas.

1.1.5. Evolución del consumo de plaguicidas



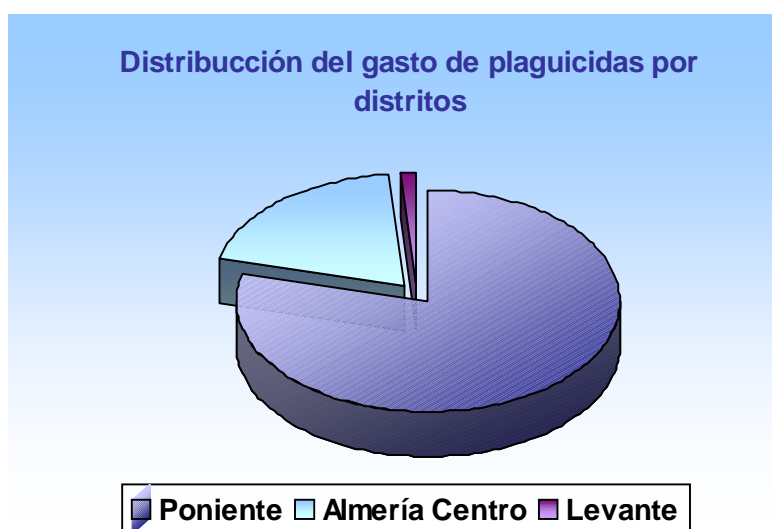
En el interior de los cultivos bajo plástico, se generan condiciones medioambientales óptimas para el desarrollo y proliferación de plagas. Para combatir dichas plagas, se hace necesario la utilización de productos fitosanitarios que garanticen la producción de las cosechas.

A pesar de que cada vez se utilizan un mayor número de medidas preventivas y productos biológicos en la lucha contra plagas y enfermedades, el incremento en el uso de plaguicidas, muchos de ellos con actividad estrogénica, ha sido muy relevante en los últimos años, como consecuencia de la problemática causada por numerosas plagas. No obstante, en el año 2.003 se ha producido una ralentización del crecimiento del consumo de fitosanitarios de 0,6 % respecto al 2.002.

1.1.6. Gasto de plaguicidas por áreas:

El gasto total de expresado en Tm de plaguicidas, en el año 2.003, en la provincia de Almería ha sido de 9.951 Tm, distribuyéndose por distritos de la siguiente manera:

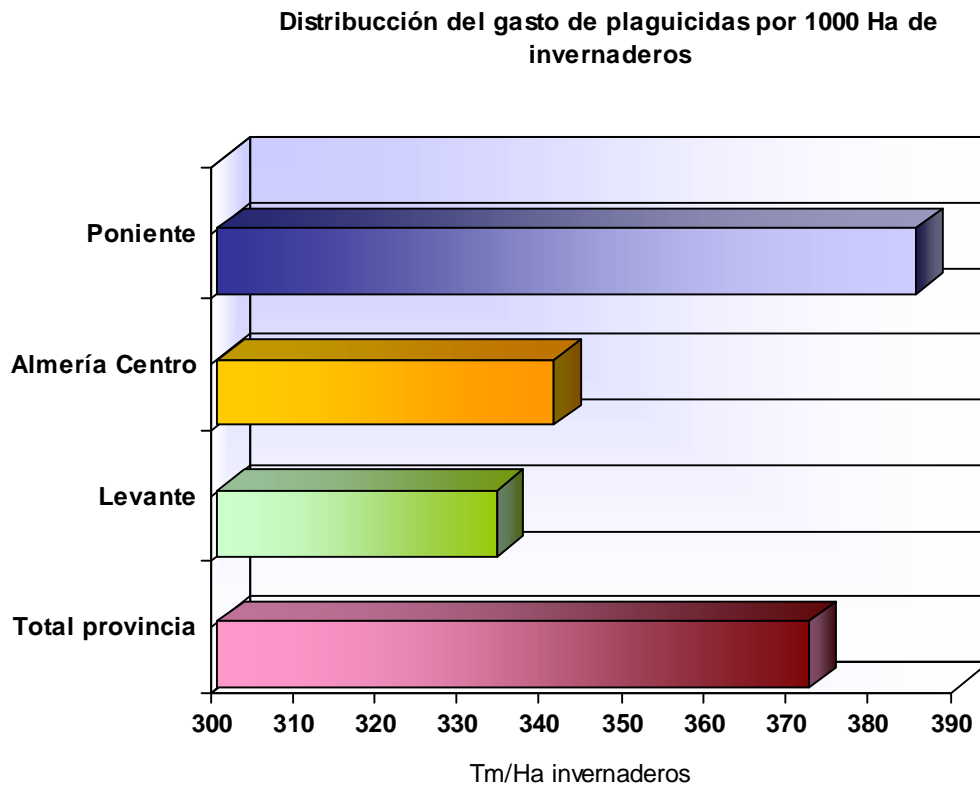
- D. Poniente: 7.901 Tm
- D. Almería Centro: 1.990 Tm
- D. Levante: 129 Tm



1.1.6. Gasto de plaguicidas por hectáreas de invernadero:

Cuando se utiliza la ratio gasto de plaguicida, número total de hectáreas invernadas, se obtiene una ratio global para la provincia de Almería de 372,78 Tm por 1000 Ha de invernaderos, que desglosado por distritos serían:

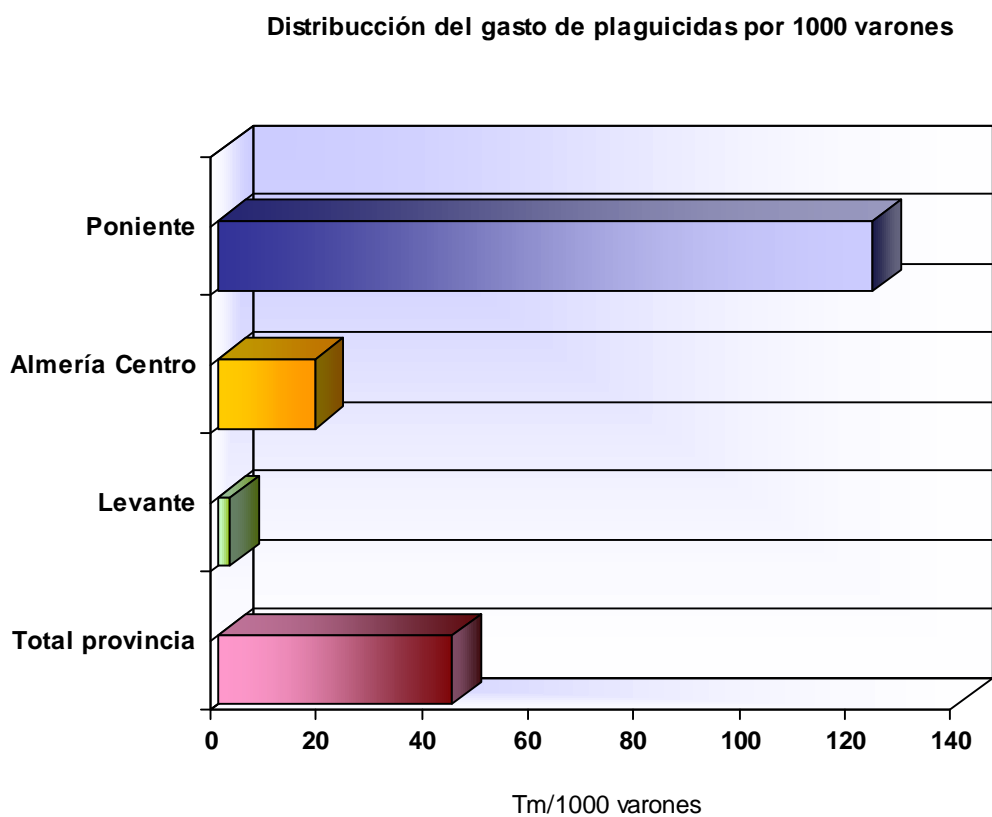
- D. Poniente: 385,62 Tm
- D. Almería Centro: 341,92 Tm
- D. Levante: 334,85 Tm



1.1.7. Gasto de plaguicidas por población:

Se ha utilizado la ratio gasto de plaguicida, número total de varones, obteniendo una ratio global para la provincia de 44,4 Tm por 1000 varones, que desglosado por distritos serían:

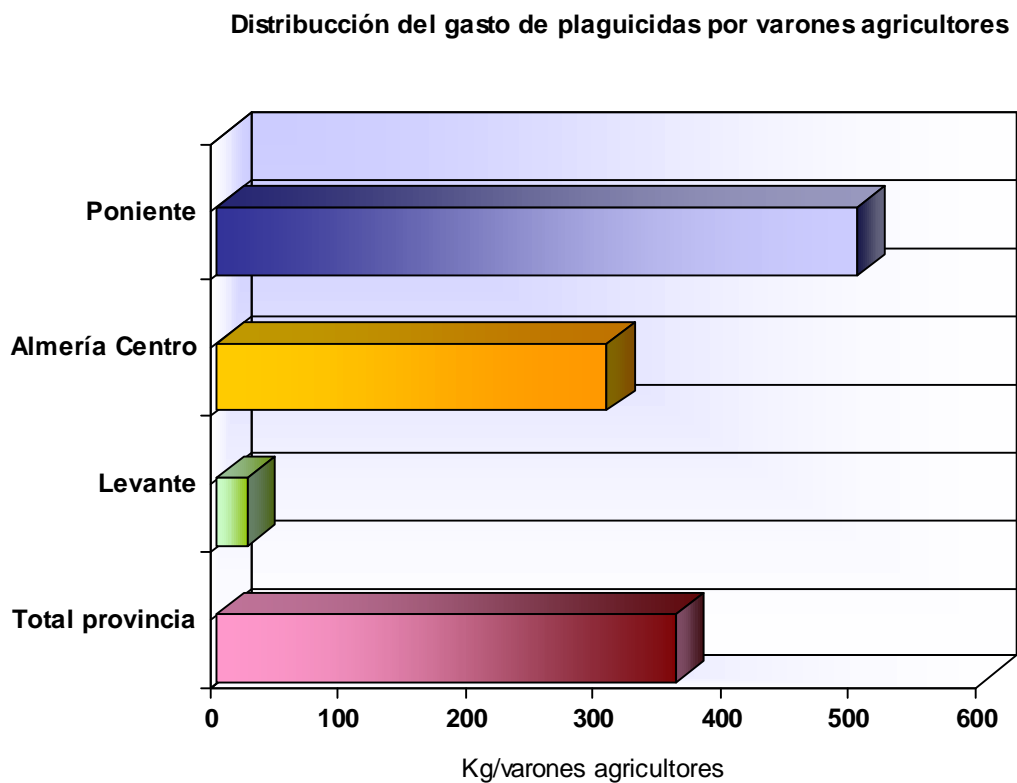
- D. Poniente: 123,94 Tm
- D. Almería Centro: 18,48 Tm
- D. Levante: 2,39 Tm



1.1.8. Gasto de plaguicidas por varones agricultores:

Utilizando la ratio gasto de plaguicidas, número total de varones agricultores, se obtiene una ratio global para la provincia de 359,4 kg por varón agricultor, que desglosado en distritos serían:

- D. Poniente: 501,46 Kg
- D. Almería Centro: 305,30 Kg
- D. Levante: 23,84 Kg



1.1.9. Uso de plaguicidas más frecuentes:

PRODUCTOS FITOSANITARIOS MAS EMPLEADOS

	<i>Frecuencia</i>	<i>%</i>
<i>Afugan</i>	4	0,3
<i>Antracol</i>	18	1,5
<i>Applaud</i>	18	1,5
<i>Arasulfan</i>	5	0,4
<i>Arbotec</i>	3	0,2
<i>Aviso</i>	6	0,5
<i>Azufre</i>	2	0,1
<i>Bayfidan</i>	13	1,1
<i>Benlate</i>	6	0,5
<i>Bravo</i>	2	0,1
<i>Captan</i>	19	1,6
<i>Confidor</i>	153	13
<i>Cuprosan</i>	19	1,6
<i>Curzate</i>	11	0,9
<i>Decis</i>	6	0,5
<i>Delfin</i>	57	5
<i>Derby</i>	2	0,1
<i>Dicalzor</i>	108	9,1
<i>Diconox</i>	55	4,6
<i>Ditiver</i>	14	1,2
<i>Dorado</i>	6	0,5
<i>Dursban</i>	9	0,7
<i>Endosulfán</i>	6	0,5
<i>Flandor</i>	4	0,3
<i>Foncar</i>	6	0,5
<i>Fruitone</i>	6	0,5
<i>Kasumin</i>	22	1,8
<i>Lannate</i>	18	1,5
<i>M-45</i>	14	1,2

M-50	11	0,9
Malation	4	0,3
Mancofol	12	1
Manzate	2	0,1
Metam-sodio	4	0,3
Metamidofos	8	0,7
Metofán	26	2,2
Milraz	6	0,5
Milzam	20	1,7
Morestan	30	2,5
Nudrín	11	0,9
Primor extra	6	0,5
Pomarsol	10	0,8
Ridomil	6	0,5
Sandofan	11	0,9
Serinal	11	0,9
Sufrevit	10	0,8
Talo-sint	3	0,2
Tamaron	7	0,6
Thiovit	10	0,8
Tiram	2	0,1
Tomilo	12	1
Topas	2	0,1
Trigard	52	4,4
Unden	4	0,3
Vertimec	294	25
Zeltion	2	0,1
Zineb	6	0,5

Esta tabla refleja las frecuencias de uso de los 57 productos fitosanitarios que más se utilizan en la provincia de Almería.

El Vertimec con un 25%, es el producto fitosanitario más utilizado en la provincia de Almería, seguido del Confidor con un 13% y el Dicalzor con un 9%. El resto de

plaguicidas mas usados representan un porcentaje inferior al 5% correspondiente al Delfin.

Se observa pues, que la mayoría de los productos utilizados son de uso bastante minoritario, mientras que en tres productos (Vertimec, Confidor, Dicalzor), se reúne aproximadamente la mitad del uso de los plaguicidas (47%).

1.1.10. Uso de plaguicidas más frecuentes con efecto estrogénico mostrado

PLAGUICIDAS CON EFECTO ESTROGENICO MAS UTILIZADOS

MATERIA ACTIVA	PRODUCTO	%
Metiram complex	<i>Aviso</i>	0,51
Benamilo	<i>Benlate</i>	0,51
Maneb + zineb	<i>Cuprosan</i>	1,62
	<i>Curzate</i>	0,94
	<i>Derby</i>	0,17
Mancozeb	<i>Foncar</i>	0,51
	<i>Mancofol</i>	1,02
	<i>Ridomil</i>	0,51
	<i>Sandofan</i>	0,94
Mancozeb + maneb	<i>Diconox</i>	4,68
	<i>Manzate</i>	0,17
Maneb	<i>Ditiver</i>	1,19
	<i>Arasulfan</i>	0,43
Endosulfan	<i>Endosulfan</i>	0,51
	<i>Lannate</i>	1,53
Metomylo	<i>Metofan</i>	2,21
	<i>Nudrin</i>	0,94
	<i>Tomilo</i>	1,02

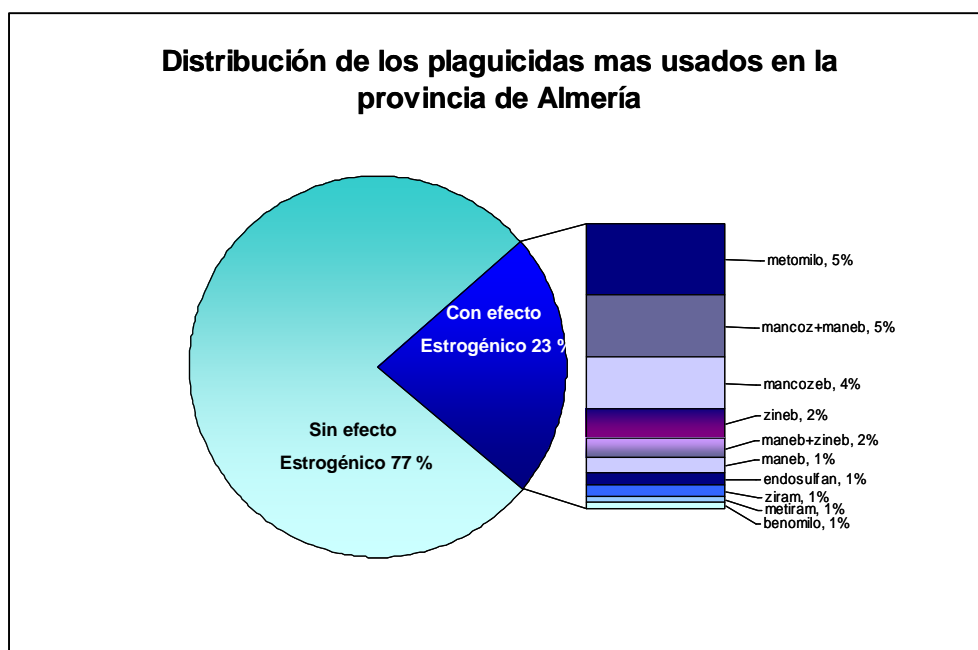
Zineb	<i>Milzan</i>	1,70
	<i>Zineb</i>	0,51
Ziran	<i>Pomarsol</i>	0,85
TOTAL		22,45

La tabla anterior muestra los productos fitosanitarios de mayor uso en la provincia de Almería, constituidos por materias activas con actividad estrogénica demostrada.

De los 57 productos fitosanitarios más utilizados en la provincia de Almería, el 22,45%, presentan efecto estrogénico.

El Diconox, en cuya composición están presentes el mancozeb y maneb, es el plaguicida con efecto estrogénico más usado con un 4,98%, seguido del Metofan, compuesto por metomylo, con un 2,21% y del Milzan, compuesto por Zineb, con un 1,7%.

Por materias activas, el Mancozeb es la sustancia que se emplea con mayor frecuencia, formando parte de la composición de 8 de los 21 productos fitosanitarios con efectos xenoestrogénicos mas utilizados, lo que representa un 38%.



1.2. Variables de persona

1.2.1. Edad

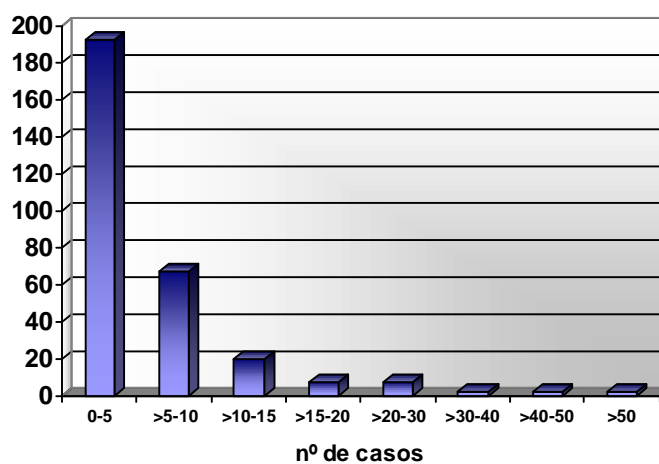
La media de edad en el momento del tratamiento fue de 5,8 años con una desviación típica de 7,4 años con un rango de 56 años y un valor mínimo de 0 días y máximo de 56 años.

EDAD AGRUPADA EN INTERVALOS:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
<i>0 a 5 años</i>	193	64,3	64,3
<i>>5 a 10 años</i>	67	22,3	86,7
<i>> 10 a 15 años</i>	20	6,7	93,3
<i>> 15 a 20 años</i>	7	2,3	95,7
<i>> 20 a 30 años</i>	7	2,3	98,0
<i>> 30 a 40 años</i>	2	,7	98,7
<i>>40 a 50 años</i>	2	,7	99,3
<i>Más de 50 años</i>	2	,7	100
<i>Total</i>	300	100,0	

El intervalo con mayor porcentaje de casos se sitúa entre 0 y 5 años con más de la mitad de los casos (64,3%), decreciendo a más de la mitad en el siguiente intervalo de 5-10 años. En los estratos finales mayores de 40 años el porcentaje es inferior al 1%.

Frecuencia de Criptorquidias por estratos de edad



1.2.2. Estado civil

ESTADO CIVIL:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No Consta</i>	6	2
<i>Soltero</i>	294	98
<i>Total</i>	300	100,0

La mayoría de las personas en estudio eran solteros representando un porcentaje del 98 % y del resto no consta su estado civil.



1.3. Municipios con algún tipo de criptorquidias:

MUNICIPIOS QUE PRESENTARON ALGUN TIPO DE CRIPTORQUIDIA:

	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
<i>Albanchez</i>	1	0,3
<i>Arboleas</i>	1	0,3
<i>Bacares</i>	1	0,3
<i>Canjajar</i>	1	0,3
<i>Carboneras</i>	1	0,3
<i>Fines</i>	1	0,3
<i>Fiñana</i>	1	0,3
<i>Mojacar</i>	1	0,3
<i>Ohanes</i>	1	0,3
<i>Padules</i>	1	0,3
<i>Paterna del río</i>	1	0,3
<i>Pechina</i>	1	0,3
<i>Turre</i>	1	0,3
<i>Vélez Blanco</i>	1	0,3
<i>Zurgena</i>	1	0,3
<i>Abrucena</i>	2	0,7
<i>Alhama de Almería</i>	2	0,7
<i>Cantoria</i>	2	0,7

Gador	2	0,7
Olula del Río	2	0,7
Pulpi	2	0,7
Tabernas	2	0,7
Vélez Rubio	2	0,7
Dalias	3	1
Laujar	3	1
Albox	4	1,3
Benahadux	4	1,3
Cuevas del Almanzora	4	1,3
Garrucha	4	1,5
Macael	4	1,3
Vera	5	1,7
Huercal de Almería	6	2
Huercal Overa	7	2,3
Vicar	9	3
Berja	11	3,7
Nijar	11	3,7
Adra	12	4
Roquetas de Mar	33	11
El Ejido	60	20
Almería	89	29,7
TOTAL	300	100,0

La tabla anterior muestra de los 101 municipios de la provincia de Almería, los que presentaron algún tipo de criptorquidias.

El municipio con mayor número de casos observados fue Almería, con 89 casos lo que supone un 29,7% de los casos, seguido del término municipal de El Ejido con 60 casos lo que representa el 20% de los casos y en tercer lugar el municipio de Roquetas de Mar con 33 casos observados lo que representa el 11% de los casos totales.

De los 101 municipios en estudio, 61 no presentaron ningún caso de criptorquidia.

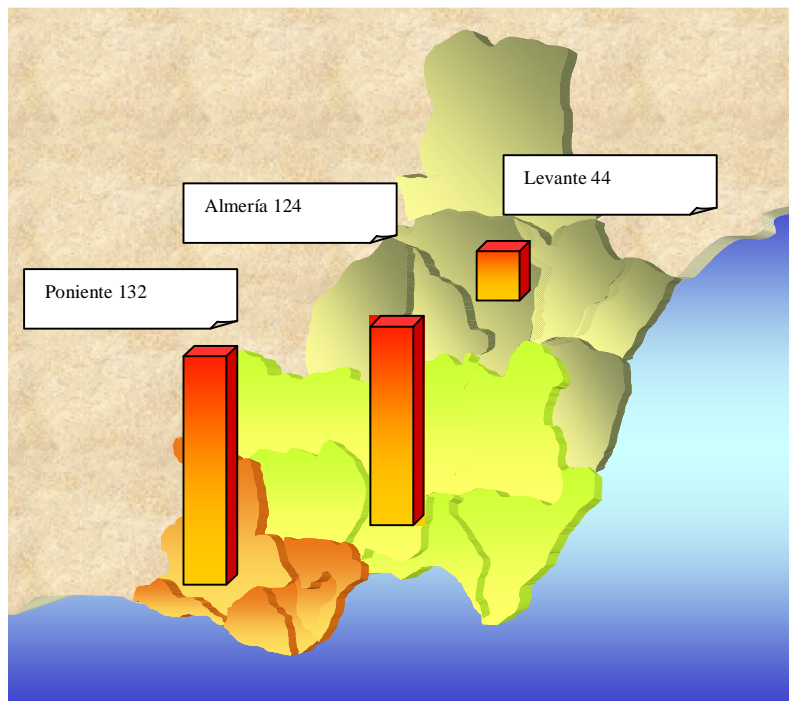
1.4. Distritos sanitarios

NÚMEROS DE CRIPTIRQUIDIAS POR DISTRITOS:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Poniente</i>	132	44
<i>Almería Centro</i>	124	41,3
<i>Levante</i>	44	14,7
<i>Total</i>	300	100,0

Esta tabla refleja la frecuencia de aparición de criptorquidias en cada uno de los distritos en estudio: D. Poniente, D. Almería Centro y D. Levante.

El distrito que mayor número de casos presentó fue el Poniente con 132 casos, lo que supone un 44% del total de casos observados, seguido del distrito sanitario de Almería Centro con 124 casos representando un porcentaje de 41,3% y por último, y con una diferencia importante respecto de los dos anteriores, el distrito de Levante con 44 casos con un porcentaje de 14.7% del total de casos.



En este esquema se puede observar de forma gráfica las marcadas diferencias entre el número de criptorquidias en función del distrito sanitario, resultando muy significativa la diferencia entre el total de casos observados en los distritos de Almería Centro y Poniente con relación al distrito Levante.

A pesar de que el número de varones en el distrito Poniente es menor que en el distrito Almería, es el distrito Poniente el que presenta más casos de criptorquidias, coincidiendo con el área de mayor nivel de uso de plaguicidas.

Estos resultados tan significativos, sugieren la existencia de factores de riesgos que pueden favorecer la aparición del criptorquidismo.

1.5. Motivo de ingreso

MOTIVO DE INGRESO PRINCIPAL:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	2	,7
<i>Criptorquidia izquierda</i>	97	32,3
<i>Criptorquidia bilateral</i>	44	14,6
<i>Criptorquidia derecha</i>	147	49
<i>Implante prótesis testicular</i>	1	,3
<i>Recidiva criptorquidia derecha</i>	5	1,7
<i>Recidiva criptorquidia izquierda</i>	4	1,3
<i>Total</i>	300	100,0

En esta tabla se muestran las principales patologías motivo de ingreso de los sujetos del estudio.

El motivo de ingreso más frecuente fue la criptorquidia derecha con 152 casos, lo que supone un 50,6% de los casos, seguida de la criptorquidia izquierda con 97 casos, lo que representa un porcentaje del 33,6% de los casos y de la criptorquidia bilateral con 44 casos representando un 14,6% de los casos.

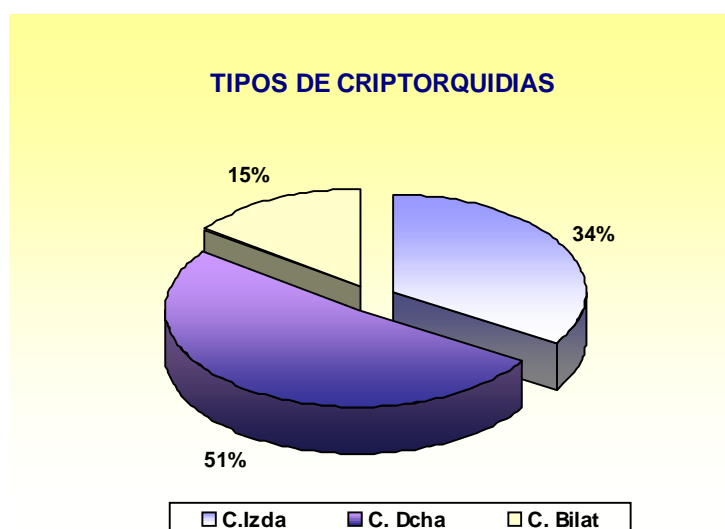
1.6. Tipo de criptorquidias

TIPO DE CRIPTORQUIDIAS:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
CRIPTORQUIDIA IZQUIERDA	103	34,3
CRIPTORQUIDIA DERECHA	153	51
CRIPTORQUIDIA BILATERAL	44	14,7
Total	300	100,0

El tipo de criptorquidia más frecuente fue la criptorquidia derecha con 153 casos lo que supone un 51% de los casos, seguida de la criptorquidia izquierda con 103 casos representando un 34,3% de los casos.

La criptorquidia menos frecuente fue la criptorquidia bilateral con 44 casos lo que representa 14,7% de los casos.



1.7. Antecedentes familiares

ANTECEDENTES FAMILIARES:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	41	13,8
<i>Criptorquidea bilateral (padre)</i>	1	,3
<i>Hernia inguinal (padre)</i>	2	,7
<i>Hernia inguinal bilateral (hermano)</i>	1	,3
<i>Hipotiroidismo (madre)</i>	1	,3
<i>Madre Rh - ; hijo Rh +</i>	1	,3
<i>Padres consanguíneos</i>	1	,3
<i>Retención testicular (tío y primo)</i>	1	,3
<i>Retención testicular derecha (hermano)</i>	1	,3
<i>Sin interés</i>	250	83,4
<i>Total</i>	300	100,0

Esta tabla muestra los antecedentes patológicos familiares de los pacientes con de criptorquidias, entre las que se incluyen anomalías de tipo genital: retención testicular (0,9%) y presencia de hernias inguinales (1%).

La mayor parte de los antecedentes familiares no tenían interés para la patología estudiada (83,4%) y el resto presentaba un porcentaje inferior a 1%.

1.8. Antecedentes personales

ANTECEDENTES PERSONALES:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	17	5,5
<i>Adenoidectomía</i>	3	1
<i>Circuncisión</i>	1	,3
<i>Criptorquidia bilateral</i>	2	,7
<i>Criptorquidia bilateral congénita</i>	1	,3
<i>Criptorquidia izquierda</i>	4	1,4
<i>Enfermedad de Perthes y gigantismo.</i>	1	,3
<i>Esterilidad primaria</i>	1	,3
<i>Esterilidad de 7 años de evolución</i>	1	,3
<i>Exploración quirúrgica izqda sin testículo</i>	3	1
<i>Gemelo</i>	1	,3
<i>Gemelo. Prematuro</i>	3	1
<i>Herniorrafia bilateral</i>	3	1
<i>Herniorrafia derecha</i>	5	1,7
<i>Herniorrafia derecha y criptorquidia</i>	2	,7
<i>Herniorrafia izquierda</i>	2	,7
<i>Hipospadias</i>	7	2,4
<i>Hipotiroidismo congénito</i>	1	,3
<i>Incontinencia urinaria en tratamiento con oxibutinina</i>	1	,3
<i>Operado criptorquidia bilateral y derecha</i>	2	,7
<i>Operado de atrofia testicular derecha</i>	1	,3
<i>Orquidopexia bilateral</i>	2	,7
<i>Orquidopexia derecha</i>	10	3,3
<i>Orquidopexia izquierda</i>	7	2,4
<i>Prematuro</i>	2	,7
<i>Prostatodinia</i>	1	,3
<i>Retraso pondo-estatural</i>	1	,3
<i>Sin interés</i>	210	70
<i>Síndrome de Down</i>	1	,3
<i>Síndrome de Prader-Willy</i>	1	,3

<i>Sospecha Síndrome de Prune-Belli</i>	1	,3
<i>Traumatismo escrotal</i>	1	,3
<i>Uretroplastía</i>	1	,3
Total	300	100,0

La tabla anterior refleja los antecedentes personales de los pacientes, asociados a las anomalías del desarrollo urogenital masculino, destacando los antecedentes de criptorquidias con 7 casos y orquidopexia con 22 casos, lo que supone un 2,4% y un 7,4% respectivamente.

La mayor parte de los antecedentes personales no tenían interés para la patología estudiada (70%) y el resto presentaba un porcentaje inferior a 3,3% correspondiente a la orquidopexia derecha.

1.9. Enfermedad actual

ENFERMEDAD ACTUAL:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Criptorquidia bilateral</i>	40	13,3
<i>Criptorquidia derecha</i>	138	46,1
<i>Criptorquidia izquierda</i>	87	28,3
<i>Hernia inguinal bilateral. Criptorquidia bilateral</i>	1	,3
<i>Hernia inguinal derecha. Criptorquidia derecha</i>	5	1,7
<i>Hipospadia. Criptorquidia derecha</i>	7	2,3
<i>Hipospadia. Criptorquidia izquierda</i>	12	4
<i>Hipospadia. Criptorquidia bilateral</i>	3	1
<i>Implante prótesis testicular</i>	1	,3
<i>Recidiva criptorquidia derecha</i>	2	,7
<i>Recidiva criptorquidia izquierda</i>	4	1,3
Total	300	100,0

La enfermedad que se presenta con más frecuencia es la criptorquidia derecha con 152 casos, lo que supone un 50,6% de los casos, seguida por la criptorquidia izquierda con 103 casos, con un porcentaje del 34,3% de los casos y por la criptorquidia bilateral con 44 casos, lo que supone un 14,6% de los casos.

1.10. Exploración

EXPLORACIÓN:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	48	16
<i>Ausencia de testes</i>	6	2
<i>Ausencia teste derecho</i>	22	7,3
<i>Ausencia teste derecho. Teste izquierdo palpable en orificio inguinal profundo</i>	2	,7
<i>Ausencia teste izquierdo</i>	21	7
<i>Teste derecho en ascensor. Teste izquierdo en raíz del escroto</i>	1	,3
<i>Teste derecho en la raíz del escroto</i>	4	1,3
<i>Teste derecho palpable en canal inguinal</i>	50	16,7
<i>Teste derecho palpable en canal inguinal. Teste izquierdo en ascensor</i>	8	2,6
<i>Teste derecho palpable en orificio inguinal profundo</i>	11	3,7
<i>Teste derecho palpable en orificio inguinal superficial</i>	21	7
<i>Teste derecho retráctil</i>	19	6,3
<i>Teste izquierdo en la raíz del escroto</i>	2	,7
<i>Teste izquierdo palpable en canal inguinal</i>	39	13
<i>Teste izquierdo palpable en canal inguinal. Teste derecho retráctil</i>	1	,3
<i>Teste izquierdo palpable en orificio inguinal profundo</i>	4	1,3

Teste izquierdo palpable en orificio inguinal superficial	9	3
Teste izquierdo retráctil	11	3,7
Testes palpables en canal inguinal	10	3,3
Testes retráctiles	11	3,7
Total	300	100,0

La tabla anterior muestra las patologías asociadas a malformaciones del aparato genitourinario masculino en la exploración realizada a los sujetos.

El teste derecho con localización en el canal inguinal es la exploración que se presenta con mayor frecuencia, observándose 50 casos lo que representa un 16,7% del total, seguido del teste izquierdo con localización en el canal inguinal con 39 casos lo que supone un 13% del total y ausencia del teste derecho con 22 casos representando un 7,3%.

1.11. Estudios complementarios

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
No consta	16	5,4
Colinesterasa: 14000-14900	6	2,0
Colinesterasa: 15000-15900	4	1,3
Colinesterasa: 16000-20000	4	1,3
Colinesterasa < 3000	1	0,3
Marcadores tumorales (-)	1	0,3
Preoperatorio normal	268	89,4
Total	300	100,0

Esta tabla refleja los datos obtenidos de los estudios complementarios realizados a los pacientes previos al tratamiento quirúrgico.

El 100% de la muestra estudiada presenta un preoperatorio normal, incluyendo los individuos que presentan determinados valores anormales en ciertos parámetros bioquímicos.

1.12. Tratamiento

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	41	13,7
<i>Exéresis de restos de teste derecho atrófico</i>	5	1,7
<i>Exéresis de restos de teste izquierdo atrófico</i>	7	2,3
<i>Exploración sin encontrar restos testiculares</i>	1	0,3
<i>Extirpación de teste atrófico y colocación de prótesis</i>	1	0,3
<i>Implantación de prótesis testicular</i>	4	1,3
<i>Orquidopexia bilateral</i>	34	11,3
<i>Orquidopexia derecha</i>	119	39,7
<i>Orquidopexia izquierda</i>	74	24,7
<i>Orquiectomía derecha</i>	6	2,0
<i>Orquiectomía izqda +orquidopexia dcha</i>	1	0,3
<i>Orquiectomía izquierda</i>	5	1,7
<i>Recidiva orquidopexia derecha</i>	1	0,3
<i>Recidiva orquidopexia izquierda</i>	1	0,3
<i>Total</i>	300	100,0

En la tabla se muestran las principales intervenciones quirúrgicas realizadas a los sujetos con malformaciones en el aparato genital masculino.

El tratamiento quirúrgico que se practicó con mayor frecuencia fue la orquidopexia derecha con 120 casos, representando el 40% del total, seguida de la orquidopexia izquierda con 75 casos, lo que supone el 25% del total y por la orquidopexia bilateral con 34 casos lo que representa el 11,3% del total.

El resto de intervenciones se presentan con un porcentaje menor a 2,3%, correspondiente a la exéresis de restos de teste izquierdo atrófico.

1.13. Diagnóstico

DIAGNOSTICO:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	2	,7
<i>Criptorquidia izquierda. Implante prótesis testicular</i>	1	,3
<i>Atrofia testicular derecha</i>	5	1,7
<i>Atrofia testicular derecha. Implante prótesis testicular</i>	1	,3
<i>Atrofia testicular izquierda</i>	4	1,3
<i>Criptorquidia bilateral</i>	44	14,7
<i>Criptorquidia derecha</i>	145	48,3
<i>Criptorquidia izquierda</i>	93	31
<i>Recidiva criptorquidia derecha</i>	2	,7
<i>Recidiva criptorquidia izquierda</i>	3	1
Total	300	100,0

La tabla muestra las principales patologías identificadas en el diagnóstico realizado a los sujetos de estudio.

La criptorquidia derecha es la patología diagnosticada con mayor frecuencia con 147 casos observados lo que representa un porcentaje del 49%, seguida de la criptorquidia izquierda con 97 casos y la criptorquidia bilateral con 44 casos, lo que supone el 32,3% y el 14,7% del total, respectivamente.

Otras patologías asociadas diagnosticadas son las atrofiaciones testiculares con 10 casos (2,3%).

1.14. Otros datos de interés

OTROS DATOS DE INTERÉS:

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>No consta</i>	113	37,7
<i>Ausencia teste derecho desde nacimiento</i>	49	16,3
<i>Ausencia teste derecho desde que nació. Crisis de dolor escrotal</i>	1	0,3
<i>Ausencia teste derecho desde que nació. Tratado con HCG</i>	5	1,7
<i>Ausencia teste izquierdo desde nacimiento</i>	39	13,0
<i>Ausencia testes desde nacimiento</i>	22	7,3
<i>Ausencia testes desde nacimiento. Tratamiento con HCG</i>	1	0,3
<i>Crisis dolor escrotal</i>	3	1,0
<i>Crisis dolor escrotal. Tratado con HCG</i>	1	0,3
<i>No ausencia de testes en el nacimiento</i>	13	4,3
<i>No traumatismo escrotal. No dolor escrotal</i>	44	14,7
<i>Tratado con HCG</i>	8	2,7
<i>Traumatismo escrotal</i>	1	0,3
Total	300	100,0

Esta tabla muestra otros datos de interés recogidos en la historia clínica del paciente relacionados con la patología en estudio.

La ausencia del teste derecho desde el nacimiento es la patología que aparece con mayor frecuencia con 49 casos, lo que representa el 16,3% del total.

Se le administró un tratamiento hormonal previo con HCG a un 5% del total de los pacientes, sin obtener resultados positivos.

1.15. Número de criptorquidias por municipio

La tabla muestra la frecuencia de criptorquidias, agrupadas en intervalos, entre los municipios de la provincia de Almería que presentaron algún tipo de criptorquidismo.

NÚMERO DE CRIPTORQUIDIAS POR MUNICIPIOS

<i>Intervalos del criptorquidias</i>	<i>Nº de Nº de municipios</i>	<i>% del total de municipios</i>
<i>0</i>	<i>62</i>	<i>61,4</i>
<i>1-20</i>	<i>36</i>	<i>35,6</i>
<i>21-40</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>41-60</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>Más de 60</i>	<i>1</i>	<i>1</i>
<i>TOTAL</i>	<i>101</i>	<i>100</i>

La mayor parte de municipios no presentaron ningún tipo de criptorquidias con un 61,4%. Solo hay un municipio que presenta un número superior a 60 casos de criptorquidias. El 35,6% de los municipios presentan un número de criptorquidias comprendido entre 1 y 20.

El municipio con mayor número de criptorquidias es Almería con 89 casos, seguido de El Ejido con 60 casos y en tercer lugar Roquetas de Mar con 33 casos.

1.16. Número de hectáreas invernadas por municipio

Nº DE HECTÁREAS INVERNADAS Y SUPERFICIE TOTAL POR MUNICIPIO

<i>Intervalos de Ha invernadas</i>	<i>Nº de municipios</i>	<i>% del total de municipios</i>	<i>Km² de superficie totales</i>	<i>% de la superficie total</i>
<i>0</i>	<i>43</i>	<i>42,6</i>	<i>2855</i>	<i>32,6</i>
<i>1-100</i>	<i>48</i>	<i>47,5</i>	<i>4076</i>	<i>46,5</i>
<i>101-1000</i>	<i>3</i>	<i>3</i>	<i>257</i>	<i>3</i>
<i>1001-10000</i>	<i>6</i>	<i>5,9</i>	<i>1328</i>	<i>15,1</i>
<i>> 10000</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>251</i>	<i>2,8</i>
<i>TOTAL</i>	<i>101</i>	<i>100</i>	<i>8767</i>	<i>100</i>

Esta tabla refleja el número de hectáreas de invernaderos, agrupadas en intervalos, en los 101 municipios de la provincia de Almería.

Cerca de la mitad de los municipios no tiene ninguna Ha invernada (42,6%), en el resto existe un pequeño número con gran extensión invernada, más de 10000 Ha, uno solo de los municipios y entre 1000 y 10000, un 5,9%.

Sin embargo, esta distribución no es proporcional a la extensión de los municipios, ya que los municipios sin invernaderos ocupan el 32,6% de la superficie total de la provincia, mientras que las zonas ocupadas con más de 1000 Ha de invernadero están ubicadas en municipios con una extensión total del 18%.

El municipio con mayor número de hectáreas invernadas es El Ejido con 11478 Ha, seguido del municipio de Níjar con 3203 Ha invernadas y en tercer lugar Vícar con 2402 Ha de invernaderos.

1.17. Casos de criptorquidias por hectáreas invernadas

Nº DE CRIPTORQUIDIAS POR HECTÁREAS DE INVERNADEROS

MUNICIPIOS	Ha invernadas	Nº de casos
<i>El Ejido</i>	11478,42	60
<i>Níjar</i>	3203,28	11
<i>Vícar</i>	2402,46	9
<i>Roquetas de Mar</i>	2135,52	33
<i>Almería</i>	1868,58	89
<i>Berja</i>	1868,58	11
<i>Adra</i>	1319	12
<i>Dalias</i>	419	3
<i>Pulpí</i>	176	2
<i>Cuevas del Almanzora</i>	65	4
<i>Pechina</i>	15	1
<i>Carboneras</i>	13	1
<i>Fines</i>	11	1

Alhama de Almería	10	2
Macael	9	4
Olula del Río	8	2
Huercal de Almería	8	6
Huercal Overa	7	7
Benahadux	7	4
Gador	7	2
Vera	3	5
Canjajar	2	1
Cantoria	1	2
Tabernas	1	2
Laujar	1	3
Padules	1	1
Bacares	1	1
Arboleas	1	1
Velez Blanco	0	1
Paterna del Río	0	1
Velez Rubio	0	2
Albanchez	0	1
Ohanes	0	1
Albox	0	4
Abrucena	0	2
Garrucha	0	4
Fiñana	0	1
Mojacar	0	1
Turre	0	1
Zurgena	0	1

1.18. Número de agricultores por municipio

NUMERO DE AGRICULTORES POR MUNICIPIO

<i>Intervalo del Nº de agricultores</i>	<i>Municipios</i>	<i>Porcentaje</i>
No consta	69	68,3
1-1000	24	23,8
1001-2000	2	2,0
2001-3000	2	2,0
3001-4000	2	2,0
4001-5000	1	1,0
5001-6000	1	1,0
TOTAL	101	100,0

Esta tabla recoge el número de personas que trabajan en la agricultura, agrupadas en intervalos, en los 101 municipios de la provincia de Almería.

La mayoría de los municipios presentaron un número de agricultores inferior a 1000, lo que representa el 23,8% del número total de agricultores en la provincia. Sólo un municipio presentó un número de agricultores superior a 5000.

El municipio que mayor número de agricultores presenta es El Ejido con 5914 personas dedicadas a la agricultura, seguido de Roquetas de Mar con 3473 personas trabajando en la agricultura y en tercer lugar Almería con 2600 personas dedicadas a la agricultura.

2. ANÁLISIS BIVARIANTE

2.1. ANÁLISIS BIVARIANTE PARA LA PROVINCIA DE ALMERÍA:

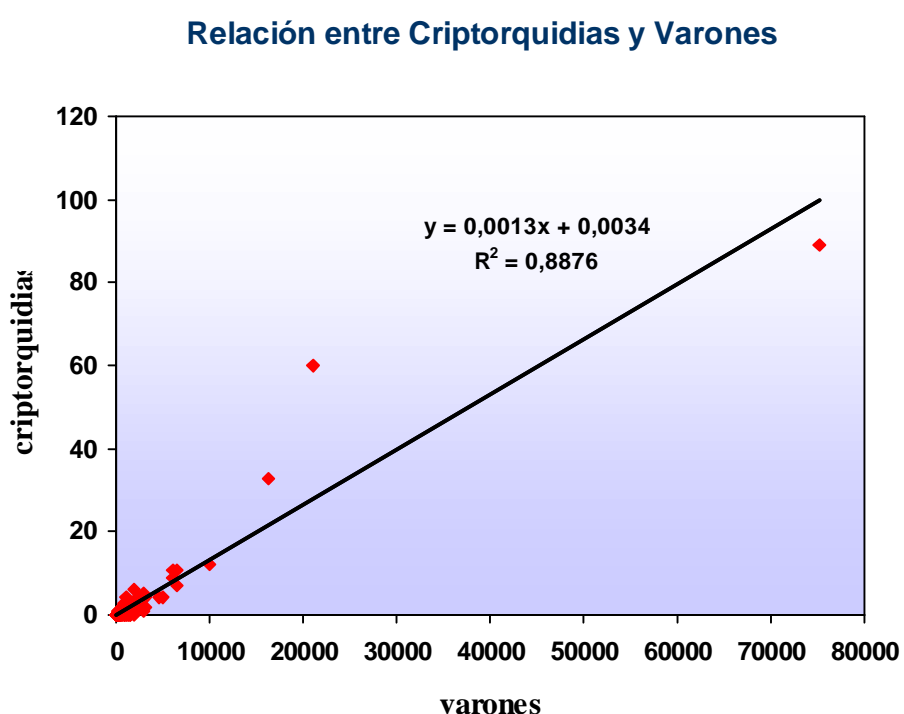
Para poner en relación algunas variables estudiadas se han utilizado modelos de regresión lineal con los siguientes resultados:

Var. Dependiente "Y"	Var. independiente "X"	R ²	Ecuación de Regresión	Significación
Criptorquidias	Varones	0,88	$Y = 0,0013X + 0,0034$	P < 0,001
Criptorquidias	Varones Agricultores	0,65	$Y = 0,0115X - 0,18$	P < 0,001
Criptorquidias	Hectáreas invernadas	0,46	$Y = 0,0061X + 1,43$	P < 0,001
Criptorquidias	% Hectáreas invernadas	0,48	$Y = 0,473X + 1,39$	P < 0,001

Para el modelo de regresión lineal en el que se ha considerado como variable dependiente el número de criptorquidias y como variable independiente el número de varones, se ha obtenido un coeficiente de determinación R² de 0,88, cuando se considera como variable dependiente el número de criptorquidias y como variable independiente el número de varones agricultores, el coeficiente de determinación R² es 0,65, para la variable independiente número de hectáreas

invernadas se obtiene un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,46 y para la variable independiente porcentaje de hectáreas de invernaderos, el valor de R^2 es de 0,48, manteniendo como variable dependiente el número de criptorquidias.

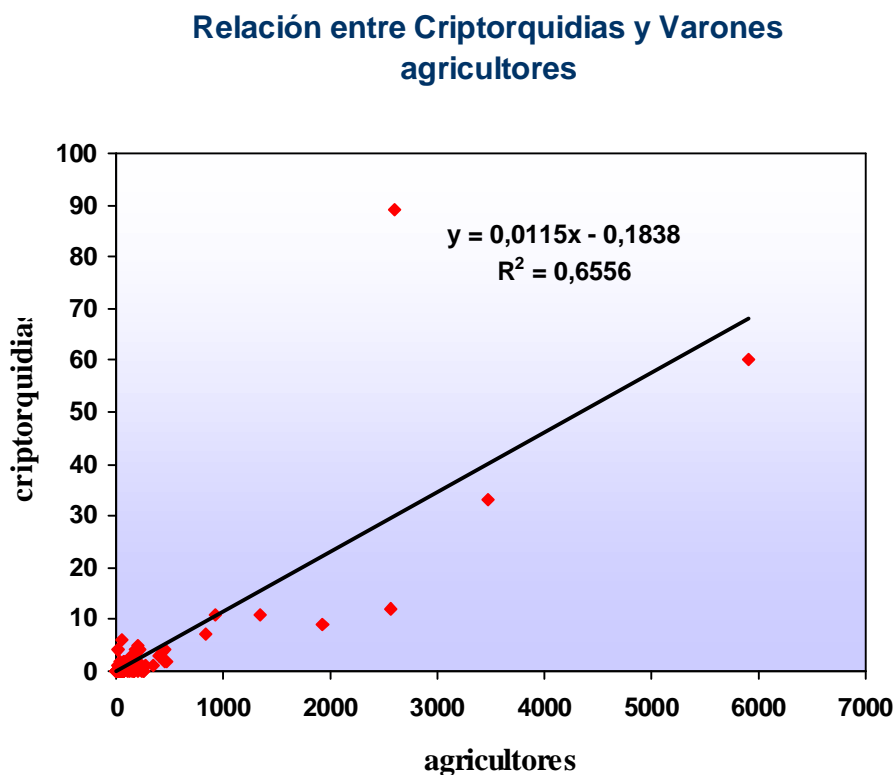
Gráfico: Criptorquidias / Número de Varones



La regresión lineal realizada entre las variables número de criptorquidias y número de varones, en la provincia de Almería, muestra como el número de criptorquidias es mayor a medida que aumenta el número de varones.

La recta de regresión presenta un buen grado de ajuste, con un valor coeficiente de determinación R^2 de 0,88, cifra que indica una elevada asociación entre la variable varón y el riesgo de padecer criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Número de Varones Agricultores

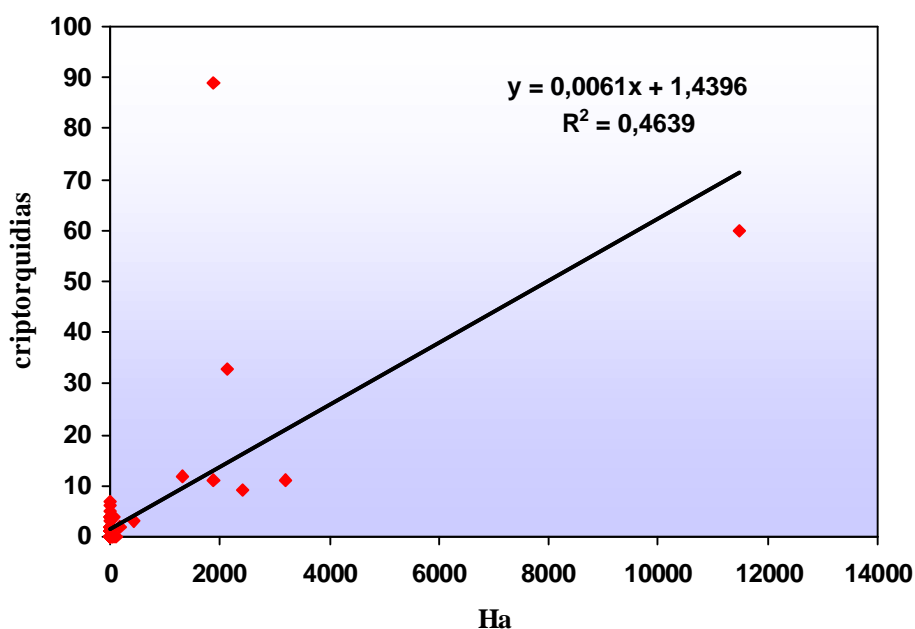


La regresión lineal realizada para las variables número de criptorquidias y número de varones agricultores, refleja como el número de criptorquidias aumenta a medida que incrementa el número de varones que trabajan en la agricultura. La recta de regresión presenta un coeficiente de determinación R^2 de 0,65, por tanto, el ser varó agricultor es un factor que se relaciona con la aparición de criptorquidias.

Se observa una outlayer correspondiente al municipio de Almería capital que se aleja notablemente del ajuste de la recta de regresión.

Gráfico: Criptorquidias / Número Hectáreas Invernadas

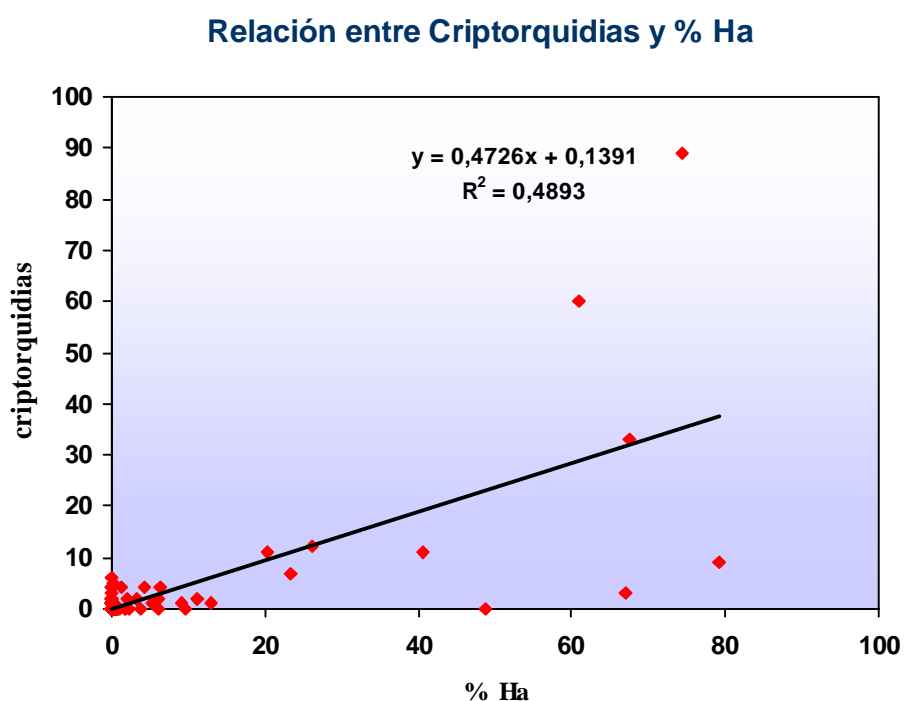
Relación entre Criptorquidias y Ha



Al relacionar el número de criptorquidias con el número de hectáreas de invernadero, se obtiene una recta de regresión con un coeficiente de determinación R^2 de 0,46. El número de criptorquidias aumenta a medida que aumenta la superficie invernada, como queda reflejado en el gráfico adjunto.

La outlayer que se aleja significativamente del ajuste de la recta de regresión corresponde al municipio de Almería capital.

Gráfico: Criptorquidias / % Hectáreas Invernadas



El número de criptorquidias es mayor a medida que aumenta la proporción de hectáreas invernadas. El valor del coeficiente de determinación R^2 para la recta de regresión es de 0,48. Al igual que ocurre en modelo anterior (nº de criptorquidias frente a Ha invernaderos), se observa una outlayer que se aleja del ajuste de la recta de regresión que corresponde al municipio de Almería capital.

En función de los valores obtenidos para los coeficientes de determinación para cada uno de los modelos de regresión lineal que se han propuesto, la recta de regresión que presenta un mayor grado de ajuste corresponde al modelo formado por las variables número de criptorquidias y número de varones, seguido del modelo constituido por las variables número de criptorquidias y número de varones agricultores, sugiriendo como factores de riesgo para padecer criptorquidias, el ser varón y desempeñar actividades agrícolas. En todos los casos existe significación estadística con un valor de $p < 0,001$.

2.2. ANÁLISIS BIVARIANTE POR DISTRITOS:

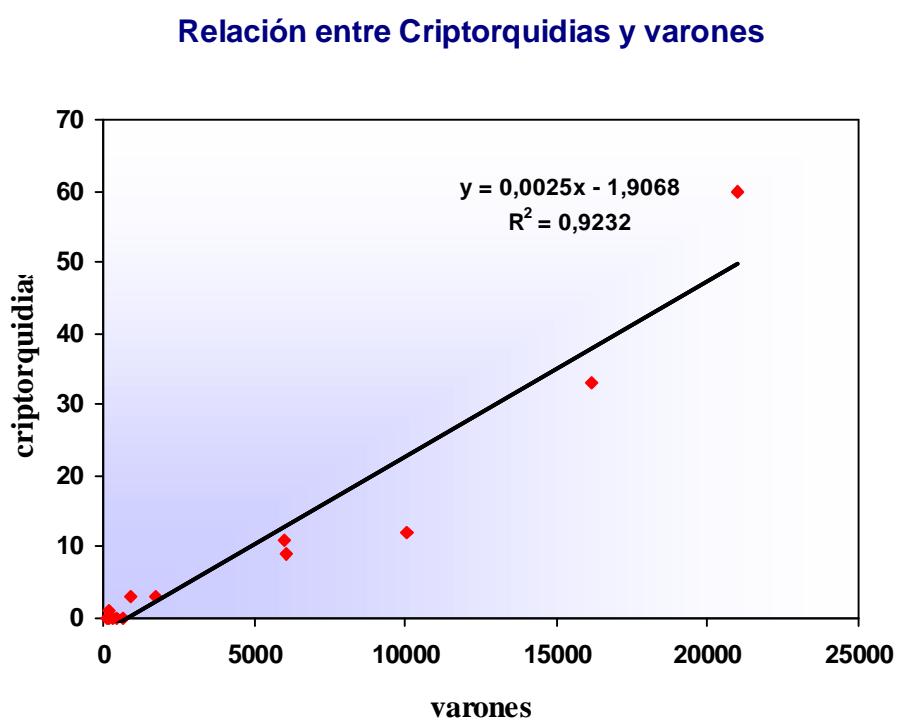
a) Distrito Poniente:

Con los modelos de regresión lineal realizados para relacionar las variables en estudio en el distrito Poniente se han obtenido los siguientes resultados:

Var. Dependiente "Y"	Var. independiente "X"	R ²	Ecuación de Regresión	Significación
Criptorquidias	Varones	0,92	$Y = 0,002X - 1,9$	$P < 0,001$
Criptorquidias	Varones Agricultores	0,93	$Y = 0,009X - 0,12$	$P < 0,001$
Criptorquidias	Hectáreas invernadas	0,87	$Y = 0,005X + 2,2$	$P < 0,001$
Criptorquidias	% Hectáreas invernadas	0,36	$Y = 0,330X + 1,2$	$P < 0,001$

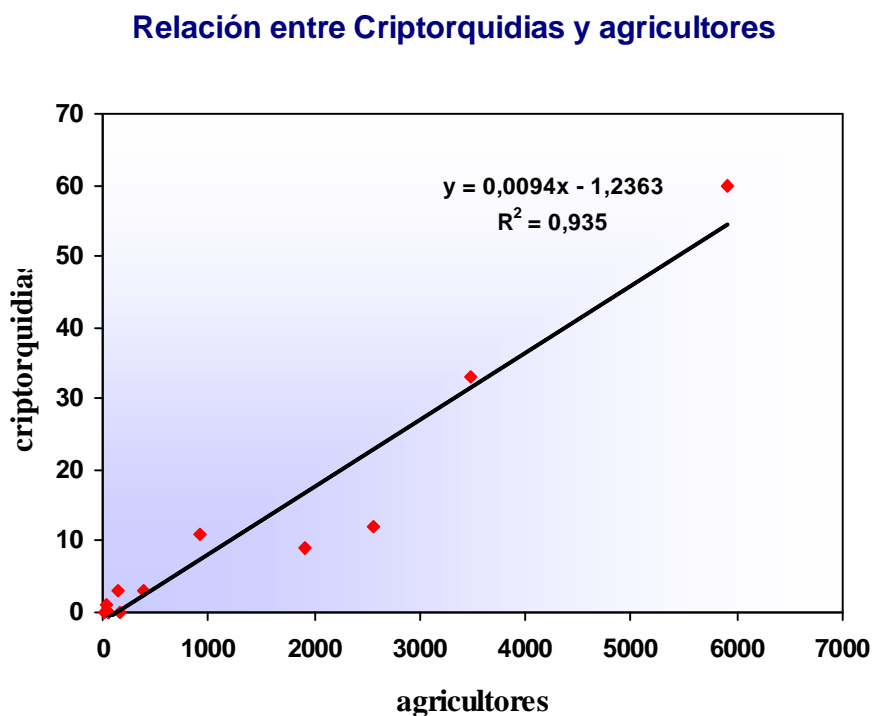
Para el modelo de regresión lineal en el que se ha considerado como variable dependiente el número de criptorquidias y como variable independiente el número de varones, se ha obtenido un coeficiente de determinación R^2 de 0,92, cuando se considera como variable dependiente el número de criptorquidias y como variable independiente el número de varones agricultores, el coeficiente de determinación R^2 es 0,93, cuando la variable independiente es el número de hectáreas invernadas el valor de R^2 es 0,87 y para la variable independiente porcentaje de hectáreas invernadas se obtiene un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,36 manteniendo como variable dependiente el número de criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Varones



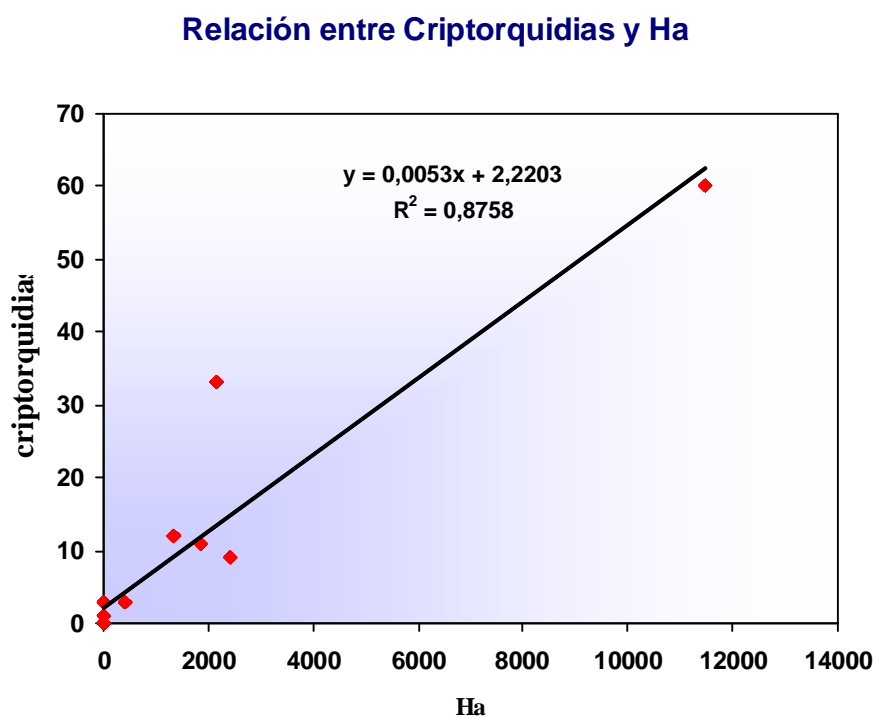
Al relacionar el número de criptorquidias con el número de varones en el distrito Poniente, la recta de regresión presenta un buen coeficiente de determinación R^2 con un valor de 0,92. Como puede observarse en la gráfica, el número de criptorquidias aumenta a medida que aumenta el número de varones. El valor obtenido para R^2 indica la elevada fuerza de asociación entre la variable varón y el padecer criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Varones agricultores



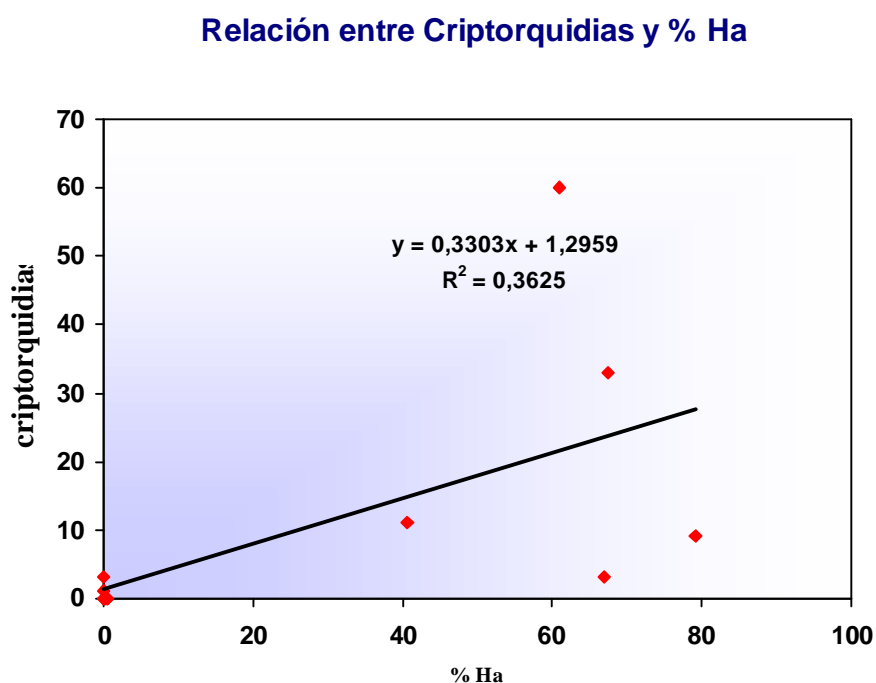
La regresión lineal realizada entre el número de criptorquidias y el número de varones agricultores, muestra como aumenta el número de criptorquidias a medida que aumenta el número de varones agricultores. Cuando se relacionan estas dos variables se obtiene una recta de regresión con un grado de ajuste bueno, siendo el valor para el coeficiente R^2 de 0,93. Este valor de R^2 indica la elevada fuerza de asociación entre el ser varón agricultor como factor de riesgo para padecer criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Hectáreas invernadas



En el distrito Poniente, cuando se relaciona el número de criptorquidias con el número de Ha internadas, se obtiene una recta de regresión con un coeficiente de determinación R^2 de 0,87. Se observa como el número de criptorquidias es mayor al aumentar el número de Ha de internaderos. El valor de R^2 muestra un alto grado de asociación entre el número de hectáreas internadas y la aparición de criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Hectáreas internadas



Cuando se relaciona el número de criptorquidias en el distrito Poniente con el porcentaje de Ha internadas, el grado de ajuste de la recta de regresión es pequeño, con un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,36.

En base a los valores obtenidos para los coeficientes de determinación para cada uno de los modelos de regresión lineal propuestos, la recta de regresión que presenta un mayor grado de ajuste es la correspondiente al modelo en el que la variable dependiente es el número de criptorquidias y la variable independiente es el número de varones agricultores, con un valor de R^2 de 0,93. Este valor de R^2 sugiere que el ser varón y trabajar en la agricultura, es un posible factor de riesgo para desarrollar criptorquidias. En todos los casos existe significación estadística con un valor de $p < 0,001$.

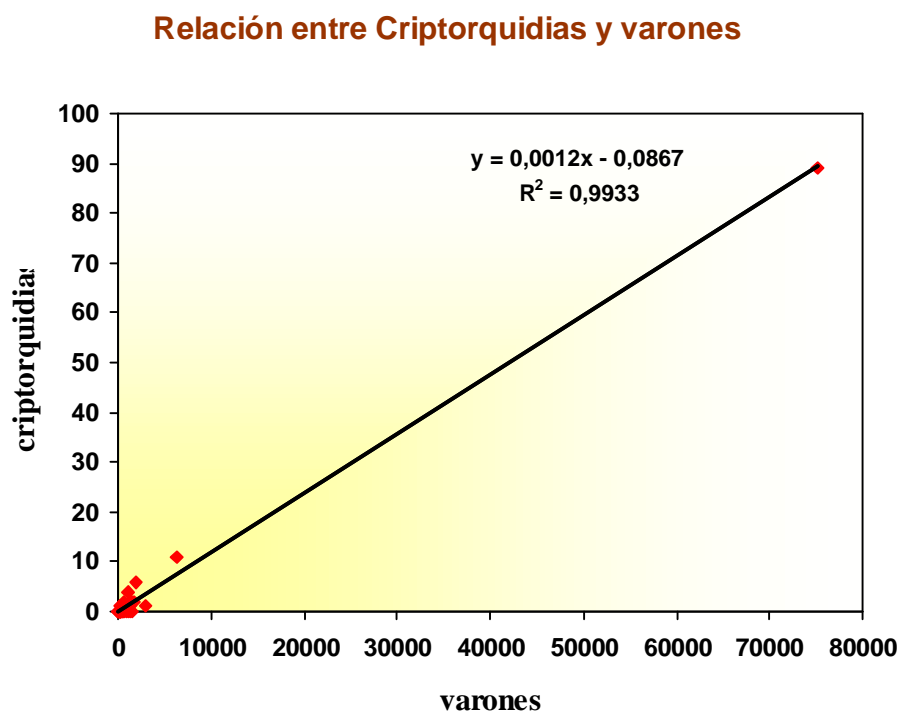
b) Distrito Almería Centro:

Para relacionar las variables en estudio en el distrito Almería Centro, se han realizado modelos de regresión lineal obteniéndose los siguientes resultados:

Var. Dependiente "Y"	Var. independiente "X"	R^2	Ecuación de Regresión	Significación
Criptorquidias	Varones	0,99	$Y = 0,0011X - 0,08$	$P < 0,001$
Criptorquidias	Varones Agricultores	0,86	$Y = 0,02X - 1,3$	$P < 0,001$
Criptorquidias	Hectáreas invernadas	0,34	$Y = 0,014X + 1,01$	$P < 0,001$
Criptorquidias	% Hectáreas invernadas	0,66	$Y = 0,81X - 0,79$	$P < 0,001$

Cuando se introduce en el modelo de regresión como variable dependiente el número de criptorquidias y como variable independiente el número de varones, se obtiene un coeficiente de determinación R^2 de 0,99, al considerar como variable dependiente el número de criptorquidias y como variable independiente el número de varones agricultores, el coeficiente de determinación R^2 es 0,86, cuando la variable independiente es el número de hectáreas invernadas el valor de R^2 es 0,34 y para la variable independiente porcentaje de hectáreas invernadas se obtiene un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,66.

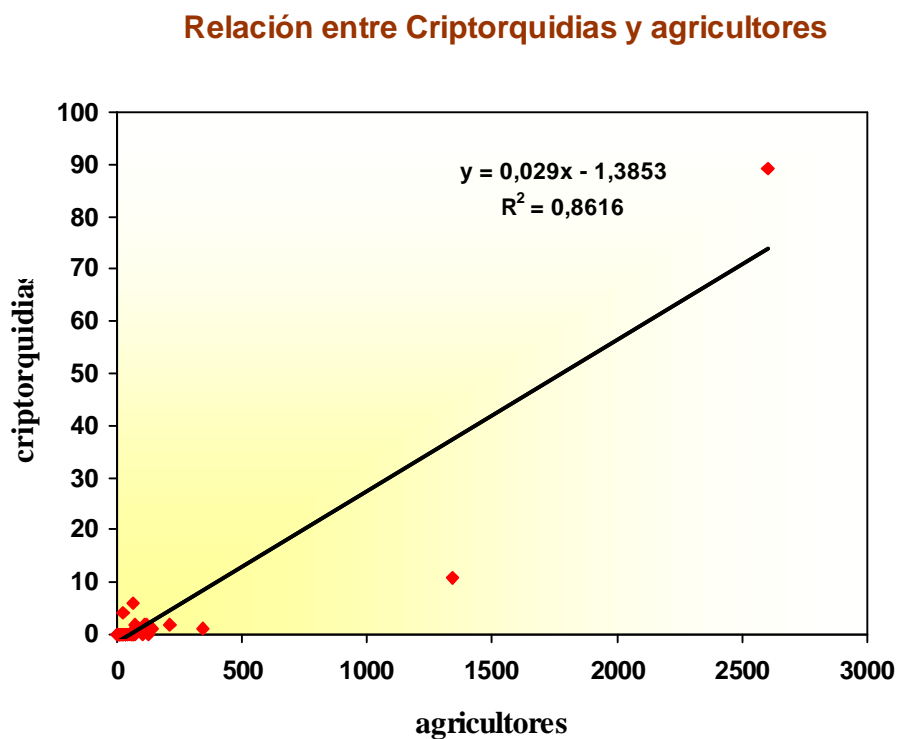
Gráfico: Criptorquidias / Varones



La regresión lineal realizada a las variables varones y número de criptorquidias muestra como el número de criptorquidias es mayor a medida que aumenta el número de varones.

El grado de ajuste para la recta de regresión al relacionar las variables número de criptorquidias y varones en el distrito Almería Centro, es muy bueno, con un valor muy alto para el coeficiente R^2 de 0,99. Este valor de R^2 expresa la elevada fuerza de asociación entre la condición de ser varón y el desarrollar criptorquidias.

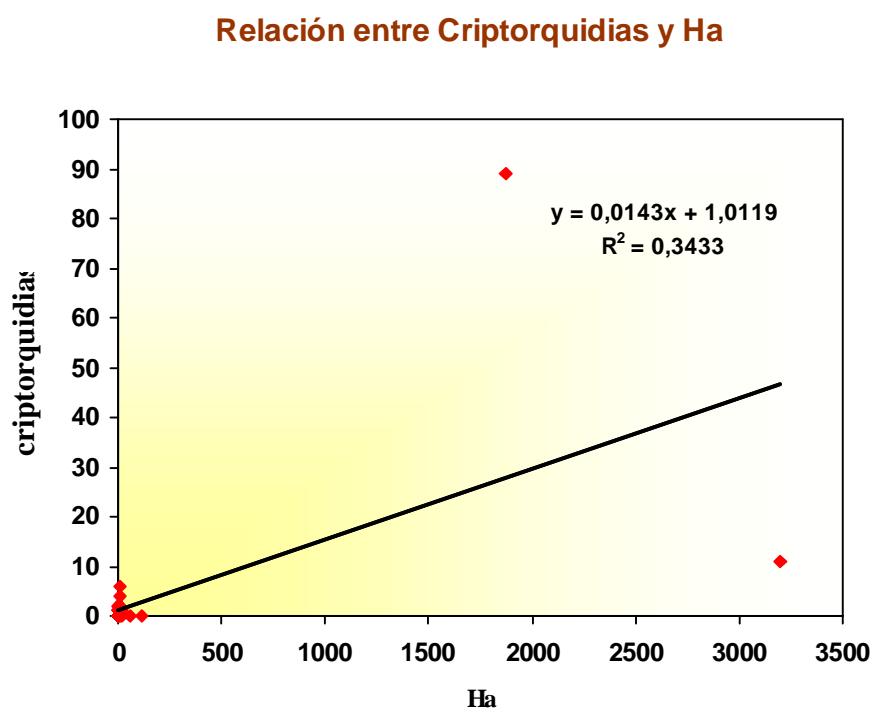
Gráfico: Criptorquidias / Varones agricultores



La regresión lineal realizada para las variables número de varones agricultores y número de criptorquidias, muestra como el número de criptorquidias aumenta a medida que aumenta el número de varones agricultores.

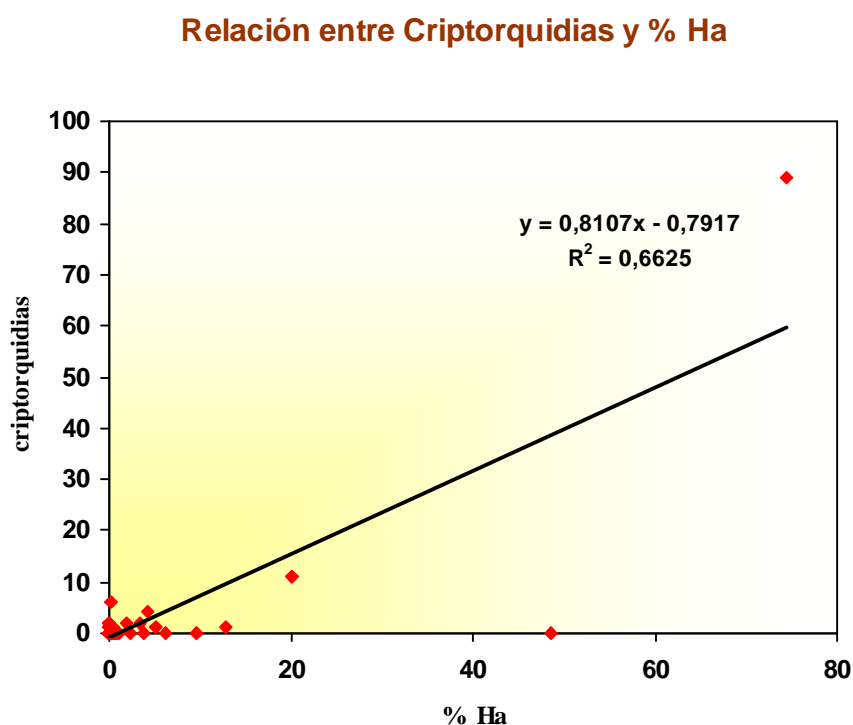
La recta de regresión presenta un buen grado de ajuste cuando se relaciona el número de criptorquidias con el número de varones agricultores en el distrito Almería Centro, con un coeficiente R^2 de 0,86. El valor obtenido para R^2 expresa una fuerte asociación entre la variable varones agricultores y la aparición de criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Hectáreas



El grado de ajuste que presenta la recta de regresión cuando se relaciona el número de criptorquidias con el número de Ha internadas en el distrito Almería Centro, es bajo, con un coeficiente R^2 de 0,34.

Gráfico: Criptorquidias / % Hectáreas



El coeficiente R^2 para la recta de regresión en el distrito Almería Centro al relacionar el número de criptorquidias con el porcentaje de Ha internadas es mejor (0,66) que cuando se relaciona el número de criptorquidias con el número de Ha de internaderos ($R^2 = 0,34$).

Analizando los resultados obtenidos en el análisis de regresión para el distrito Almería Centro, las cifras que ofrece el modelo en el que se relaciona el número

de criptorquidias y número de varones agricultores, indican un buen ajuste de la recta de regresión con un valor de R^2 de 0,86, siendo mejorado por el modelo de regresión para las variables: número de criptorquidias y número de varones ($R^2 = 0,99$). Estos valores de R^2 sugieren como posibles factores de riesgo el ser varón y trabajar en la agricultura para desarrollar criptorquidias. En todos los casos existe significación estadística con un valor de $p < 0,001$.

c) Distrito Levante

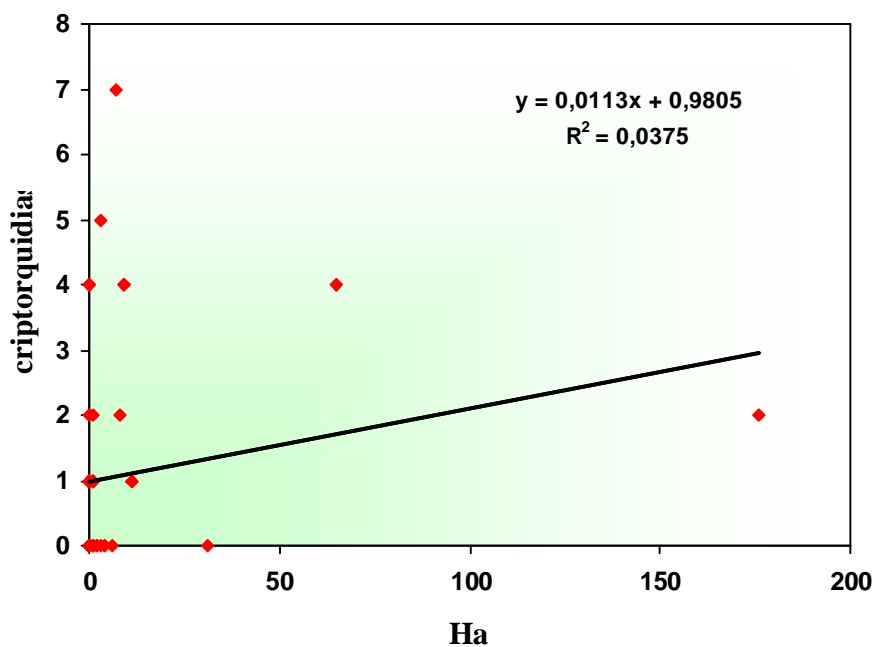
Los resultados obtenidos al realizar los modelos de regresión lineal para relacionar las variables en estudio en el distrito Levante, son los siguientes:

Var. Dependiente "Y"	Var. independiente "X"	R^2	Ecuación de Regresión	Significación
Criptorquidias	Varones	0,78	$Y = 0,001X - 0,28$	$P < 0,001$
Criptorquidias	Varones Agricultores	0,39	$Y = 0,006X + 0,2$	$P < 0,001$
Criptorquidias	Hectáreas invernadas	0,03	$Y = 0,01X + 0,9$	$P = 0,2$
Criptorquidias	% Hectáreas invernadas	0,34	$Y = 0,231X + 0,71$	$P = 0,2$

En todos los modelos de regresión lineal propuestos, se ha considerado como variable dependiente el número de criptorquidias, obteniéndose un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,78 cuando la variable independiente es el número de varones, para la variable independiente número de varones agricultores, el coeficiente de determinación R^2 es 0,39, para la variable

Gráfico: Criptorquidias / Hectáreas

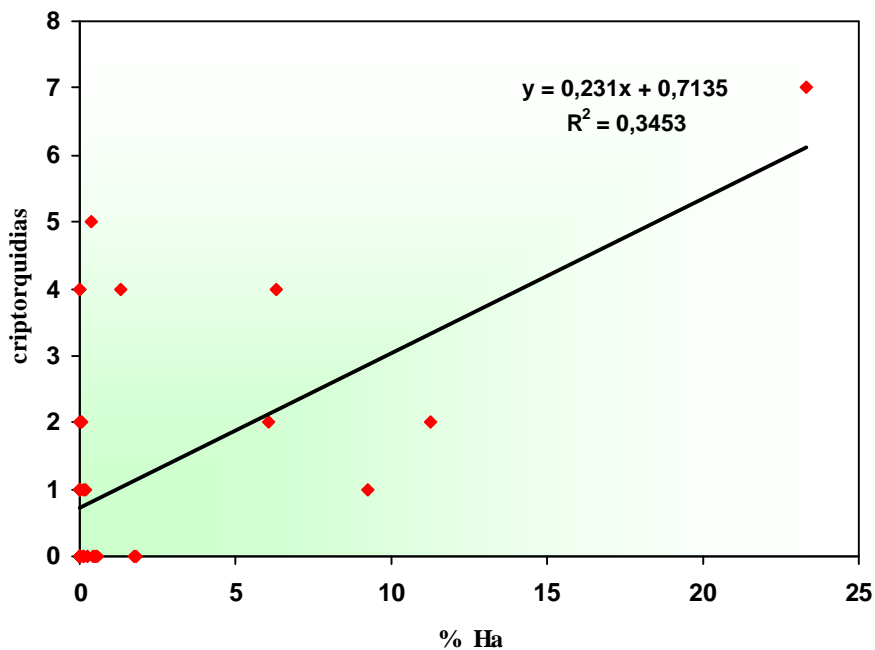
Relación entre Criptorquidias y Ha



En el distrito Levante, al relacionar las variables número de criptorquidias y número de hectáreas invernadas, el grado de ajuste de la recta de regresión es muy bajo, con un coeficiente R^2 muy pequeño (0,03). No existe significación estadística con un valor de $p = 0,2$.

Gráfico: Criptorquidias / % Hectáreas

Relación entre Criptorquidias y % Ha



Al igual que sucede en el modelo anterior, cuando se relaciona el número de criptorquidias y el porcentaje de Ha invernadas en el distrito Levante, tampoco se obtiene significación estadística, con un valor de $p=2$. El grado de ajuste de la recta de regresión es baja, con un valor para R^2 de 0,34.

La recta de regresión que presenta un mayor grado de ajuste es la correspondiente al modelo de regresión lineal formado por las variables número de criptorquidias y número de varones, con un valor para R^2 de 0,78. En el distrito Levante, solo se obtiene significación estadística al relacionar las variables número de varones y número de varones agricultores frente al número de criptorquidias, con un valor para $p<0,001$.

2. 3. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES:

Así mismo se realizó análisis utilizando correlación bivariada mediante el coeficiente de correlación de Pearson, poniendo en relación el número de criptorquidias con las siguientes variables: Ha internadas, porcentaje de Ha internadas, número de varones y número de agricultores varones, obteniendo los siguientes resultados:

	Ha	p	% Ha	p	Varones	p	Agricultores	p
Criptorquidias	0,681	<0.001	0,69	<0.001	0,942	<0.001	0,81	<0.001

En ellos se observa que las criptorquidias se relacionan significativamente con todas las variables en estudio pero sobre todo con el número de varones (coeficiente de correlación de Pearson 0,94) y con el número de varones agricultores.

También se ha realizado utilizando las mismas variables, correlación parcial ajustando por distritos, obteniendo los siguientes resultados:

	Ha	p	% Ha	p	Varones	p	Agricultores	p
Criptorquidias	0,659	<0.001	0,682	<0.001	0,944	<0.001	0,800	<0.001

No encontrándose diferencias importantes con respecto al análisis de regresión lineal.

Al realizar el análisis por distritos se encuentran los siguientes resultados:

	Ha	p	% Ha	p	Varones	p	Agricultores	p
PONIENTE	0,936	<0.001	0,602	<0.04	0,961	<0.001	0,967	<0.001
ALMERIA CENTRO	0,586	<0.001	0,814	<0.001	0,997	<0.001	0,928	<0.001
LEVANTE	0.194	0,225	0,587	<0.001	0,887	<0.001	0,625	<0.001

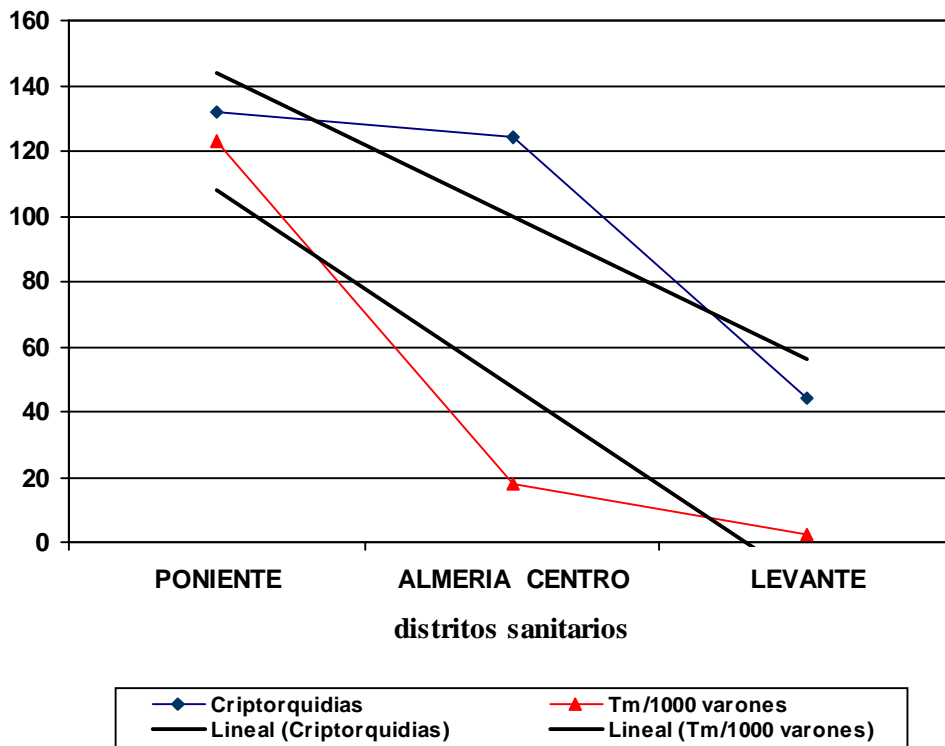
Como puede observarse, en el distrito Poniente el mejor coeficiente de correlación de las criptorquidias se obtiene con los agricultores varones (0,967). En el distrito Almería se obtiene un buen coeficiente de correlación con los agricultores varones (0,928) pero mejora con los varones totales (0,997), lo que ocurre, también en el distrito Levante (0,887).

Así mismo, también se ha realizado un estudio comparativo que relaciona la frecuencia de criptorquidias con el gasto de plaguicidas por cada 1000 varones en cada uno de los distritos sanitarios de la provincia de Almería.

La representación gráfica de estas dos variables, proporciona dos rectas que siguen un comportamiento similar entre ellas y próximo al comportamiento de sus correspondientes líneas de tendencia.

En el distrito Almería Centro se produce una pequeña desviación en las tendencias de las rectas, que puede estar influenciada por las características atípicas mostradas por el municipio de Almería capital en los análisis estadísticos realizados hasta el momento.

Relación entre el nº de criptorquidias y el gasto de plaguicidas (Tm/1000 varones) por distritos



La gráfica muestra la relación entre la frecuencia de aparición de criptorquidias y el gasto de plaguicidas en el año 2.003, observándose que el número de criptorquidias aumenta a medida que incrementa el consumo de plaguicidas en cada uno de los distritos sanitarios en estudio: D. Poniente, D. Almería Centro y D. Levante.

2.4. REGRESIÓN LINEAL EXCLUYENDO EL MUNICIPIO DE ALMERIA:

En el siguiente análisis de regresión lineal se ha excluido la outlayer correspondiente al municipio de Almería. Debido a las características geográficas de la ciudad, la superficie invernada no es muy extensa y parte de la población que trabaja en el sector agrario con residencia en Almería se desplaza al municipio del Poniente para desarrollar la actividad agrícola. Por este motivo se ha omitido el municipio de Almería en los estudios de regresión.

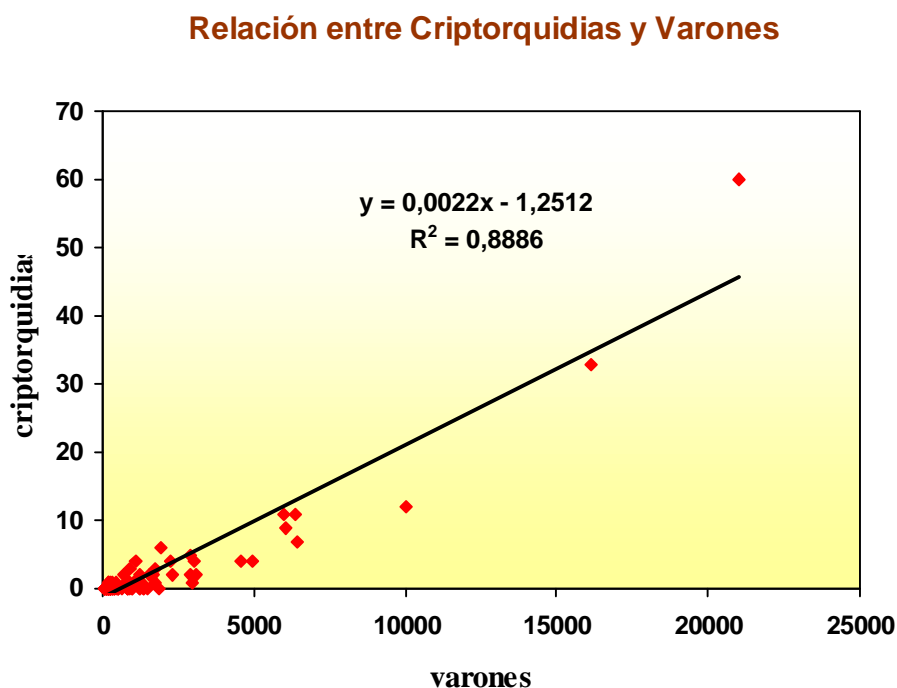
Los resultados obtenidos en los modelos de regresión lineal excluyendo el municipio de Almería, son:

Var. Dependiente "Y"	Var. Independiente "X"	R ²	Ecuación de Regresión	Significación
Criptorquidias	Varones	0,88	$Y = 0,002X - 1,25$	P < 0,001
Criptorquidias	Varones Agricultores	0,92	$Y = 0,009X - 0,154$	P < 0,001
Criptorquidias	Hectáreas invernadas	0,85	$Y = 0,005X + 0,86$	P < 0,001
Criptorquidias	% Hectáreas invernadas	0,43	$Y = 0,308X + 0,476$	P < 0,001

El valor del coeficiente de determinación R² para el modelo de regresión lineal formado por la variable dependiente número de criptorquidias y la variable independiente número de varones, excluyendo el municipio de Almería, es de 0,88; cuando la variable independiente es el número de agricultores el valor del R²

es 0,92, se obtiene un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,85 cuando se introduce en el modelo como variable independiente el número de hectáreas invernadas y un coeficiente R^2 de 0,43 para la variable independiente porcentaje de hectáreas de invernaderos y como variable dependiente el número de criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias / Número de Varones

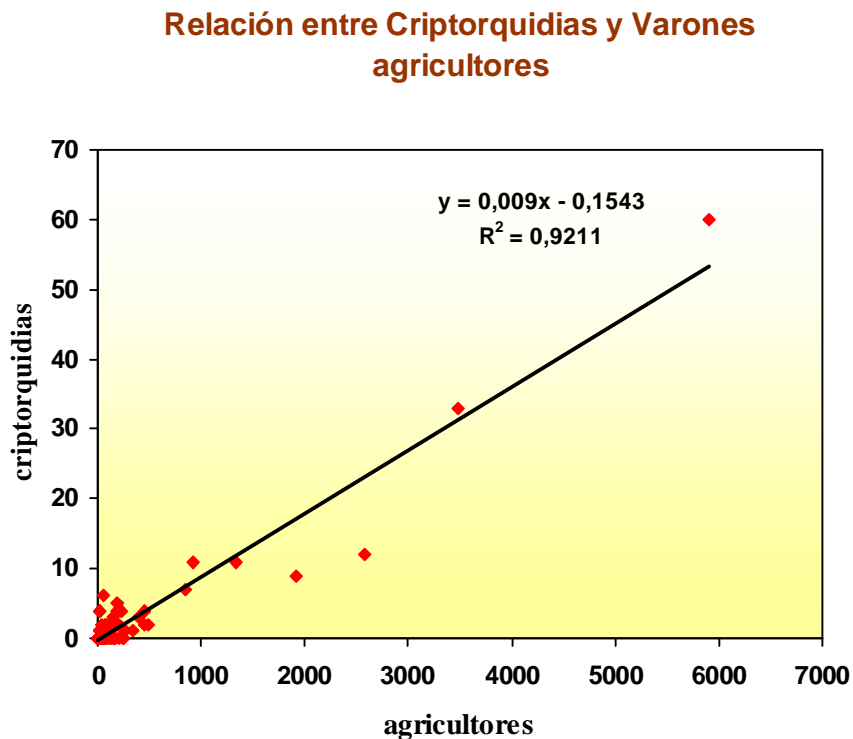


La regresión lineal realizada a las variables número de varones y número de criptorquidias refleja como el número de criptorquidias aumenta a medida que incrementa el número de varones.

Cuando se excluye el municipio de Almería al relacionar el número de criptorquidias frente al número de varones, se obtiene una la recta de regresión que presenta un buen grado de ajuste, con un valor para el coeficiente de

determinación R^2 de 0,88. Este valor de R^2 indica una elevada fuerza de asociación entre el ser varón y desarrollar criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias/ Número de varones agricultores

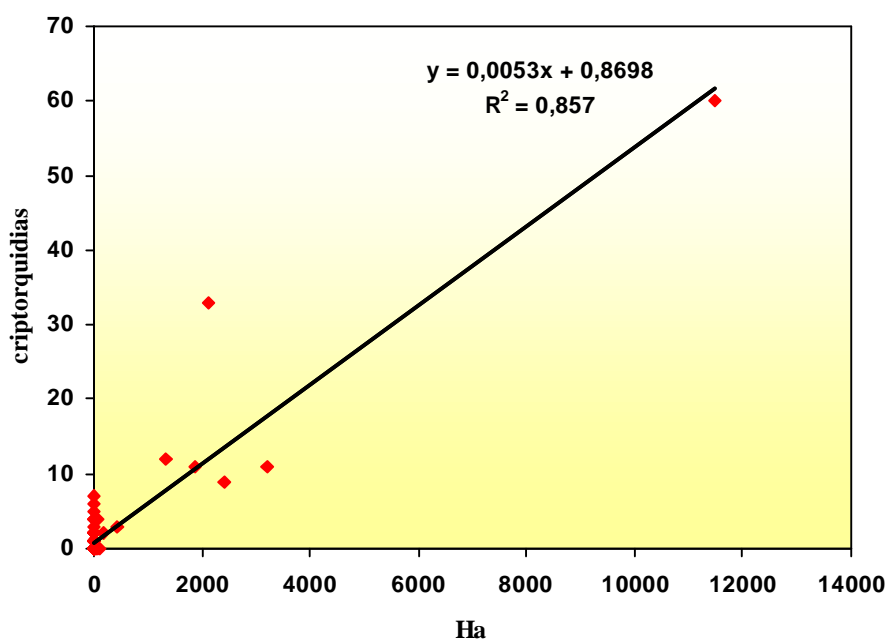


Se observa como la recta de regresión presenta un grado de ajuste mayor al excluir del modelo el municipio de Almería, obteniéndose un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,92, estableciéndose marcadas diferencias con el valor obtenido para R^2 (0,65) cuando se incluye en el modelo. El valor obtenido para R^2 refleja una elevada fuerza de asociación entre los varones que trabajan en la agricultura y el padecer criptorquidias.

Como ya se ha comentado anteriormente, en la capital de Almería hay un importante número de personas relacionadas con la agricultura que se desplazan a trabajar a zonas pertenecientes al distrito Poniente, con posible interferencia en el análisis de los resultados.

Gráfico: Criptorquidias/ Número de hectáreas invernadas

Relación entre Criptorquidias y Ha

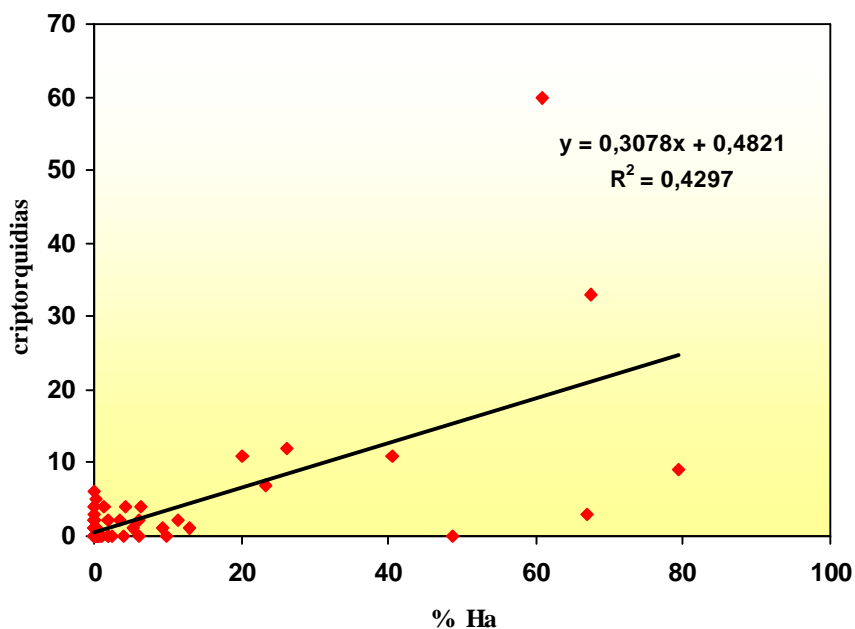


Al realizar la regresión lineal entre las variables número de Ha invernadas y número de criptorquidias, se observa como aumenta el número de criptorquidias al incrementar el número de hectáreas invernadas.

Los resultados obtenidos muestran que la recta de regresión lineal se ajusta bien al modelo seleccionado, obteniéndose un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,85. El valor de R^2 indica el elevado grado de asociación entre el número de Ha de invernaderos y el desarrollar criptorquidias.

Gráfico: Criptorquidias/ % de hectáreas invernadas

Relación entre Criptorquidias y % Ha



Para el modelo formado por número de criptorquidias y porcentaje de Ha invernadas se ha obtenido una recta de regresión con un valor para el coeficiente de determinación R^2 de 0,42.

Las rectas de regresión de cada uno de los modelos estudiados excluyendo el municipio de Almería, se ajustan a los modelos seleccionados, presentando un mayor grado de ajuste, en función de los valores obtenidos para el coeficiente de determinación R^2 , el modelo formado por la variable dependiente número de criptorquidias y como variable independiente número de varones agricultores ($R^2=0,92$). El valor obtenido para R^2 sugiere como posible factor de riesgo para desarrollar criptorquidia, ser varón y trabajar en la agricultura.

2.5. CORRELACIÓN ENTRE VARIABLES EXCLUYENDO MUNICIPIO DE ALMERIA:

La correlación bivariada mediante el coeficiente de correlación de Pearson, en el entorno rural, es decir, excluyendo el municipio de Almería pone en relación el número de criptorquidias con las siguientes variables: Ha internadas, porcentaje de Ha internadas, número de varones y número de agricultores varones, obteniendo los siguientes resultados:

	Ha	p	% Ha	p	Varones	p	Agricultores	p
Criptorquidias	0,926	<0.001	0,656	<0.001	0,943	<0.001	0,960	<0.001

Como puede observarse en el ámbito rural, las criptorquidias se relacionan significativamente con todas las variables en estudio pero sobre todo con el número de varones agricultores (coeficiente de correlación de Pearson 0,96).

También se ha realizado utilizando las mismas variables correlación parcial ajustando por distritos, obteniendo los siguientes resultados:

	Ha	p	% Ha	p	Varones	p	Agricultores	p
Criptorquidias	0,917	<0.001	0,610	<0.001	0,939	<0.001	0,955	<0.001

No encontrándose diferencias importantes con respecto al análisis de regresión lineal, confirmándose que la mejor correlación se obtiene entre las criptorquidias y el número de varones agricultores.

Al realizar el análisis del distrito Almería Centro sin Almería capital se encuentran los siguientes resultados:

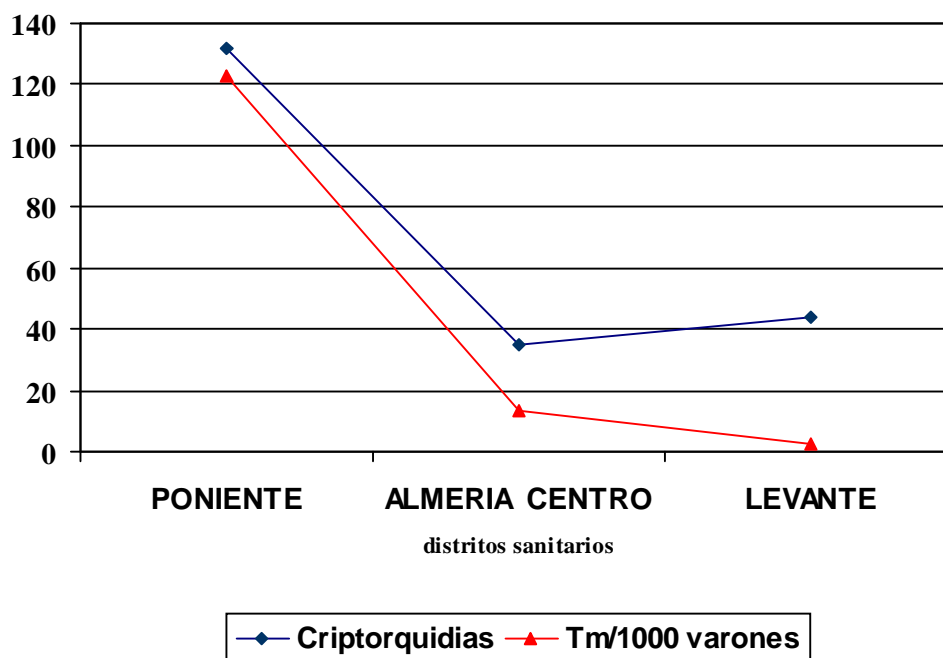
	Ha	p	% Ha	p	Varones	p	Agricultores	p
ALMERIA CENTRO (sin Almería capital)	0,797	<0.001	0,253	=0.09	0,859	<0.001	0,814	<0.001

Confirmándose que existe una buena relación entre criptorquidias y varones agricultores (0,81), aunque mejora ligeramente al compararlas con varones (0,85).

Además de las variables que se han citado, también se ha realizado un estudio comparativo que relaciona la frecuencia de criptorquidias con el gasto de plaguicidas por cada 1000 varones en cada uno de los distritos sanitarios de la provincia de Almería, excluyendo Almería capital, aportando resultados muy significativos.

Estos resultados pueden observarse en el gráfico que se muestra a continuación.

Relación entre criptorquidias y plaguicidas (Tm/1000 varones)
por distritos (sin Almería capital)



Se obtienen dos rectas, pertenecientes a cada una de las variables en estudio, con gran paralelismo, reflejando la proporcionalidad existente entre las dos variables, demostrándose que el número de criptorquidias es mayor en zonas con niveles elevados de uso de plaguicidas, en nuestro estudio, correspondiente al distrito Poniente, sustentándose de este modo uno de los objetivos planteados en esta Tesis.

El comportamiento que adoptan las variables al excluir del análisis estadístico el municipio de Almería capital, hace plantearnos la posibilidad de que en el ámbito urbano, además de la exposición a plaguicidas como factor de riesgo, existan otros factores influyentes en la disrupción hormonal.

3. ESTUDIO COMPARATIVO POR DISTRITOS:

En base al número de hectáreas de invernaderos por distritos, con una superficie invernada para el Poniente de 20.489 Ha, para Almería Centro de 5.820 Ha y 385 Ha para el Levante, y teniendo en cuenta el gasto de plaguicidas expresado en Tm que ha sido de 7901 Tm para el distrito Poniente, 1990 Tm para el distrito Almería Centro y de 129 Tm para el distrito Levante., se ha calculado una ratio de 123 Tm por 1000 varones para el Poniente, una ratio de 18,5 Tm por 1000 varones para el distrito Almería Centro y de 2,4 Tm por 1000 varones para el distrito Levante.

En función de los anteriores criterios, se han establecido tres zonas diferenciadas, asignando al D. Poniente uso elevado, al D. Almería uso moderado y al D. Levante uso bajo.

Se han comparado los distritos de Poniente, Almería y Levante, con el fin de ver si existen diferencias significativas en cuanto al número de criptorquidias encontrando los siguientes resultados:

	OR	IC (OR)	χ^2	p
D. PONIENTE- D. ALMERIA CENTRO	1,80	1,40 - 2,32	22,68	< 0,001
D. PONIENTE- D. ALMERIA CENTRO(sin Almería capital)	1,93	1,31 - 2,85	12,34	< 0,001
D. PONIENTE-D. LEVANTE	2,54	1,79 - 3,63	30,86	< 0,001
D. ALMERIA CENTRO-D.LEVANTE	1,41	0,99 - 2,02	3,92	< 0,05
D. ALMERIA CENTRO (sin Almería capital)-D.LEVANTE	1,32	0,83 - 2,10	1,50	= 0,2

Se observa que el riesgo de padecer criptorquidias es mayor para los varones en el distrito Poniente (1,8 veces más que en el distrito Almería considerando Almería capital, que aumenta a 1,93 veces cuando excluimos Almería capital y 2,54 veces mayor que en el distrito Levante), así mismo, al comparar el distrito Almería con el distrito Levante se observa un riesgo mayor de 1,4 veces en Almería, cuando excluimos Almería capital, el riesgo disminuye ligeramente 1,32 no encontrándose en este último caso diferencias estadísticamente significativas, siendo en todo los casos anteriores la significación estadística menor de 0,05.

DISCUSIÓN

VI.- DISCUSIÓN

Los estudios realizados en la década de los 90 significaron un cambio radical en la aproximación conceptual de la comunicación científica al tema de la exposición humana y los efectos sobre la salud de los disruptores endocrinos. Gracias a los nuevos descubrimientos de esa década, el censo de compuestos químicos con capacidad de alterar el sistema hormonal se amplió con nuevas sustancias con características estructurales propias, hasta el momento no sospechadas y distintas a las hasta entonces requeridas para el conjunto genérico de los disruptores (Olea y cols., 1.996). Con anterioridad a estos hallazgos, las sustancias xenoestrogénicas, grupo mejor caracterizado de los disruptores endocrinos, eran un conjunto, relativamente diverso de compuestos químicos que compartían como característica estructural común el contener en su estructura molecular uno ó más átomos de cloro. Los niveles de presencia medioambiental de estas sustancias xenoestrogénicas es tal que, hoy día, puede decirse que no hay especie animal que no haya estado expuesta, en un mayor ó menor grado a estos compuestos químicos (Porta y cols., 2.002).

Por otra parte, las predicciones sobre la expansión de la lista de disruptores parecen estar fundadas, ya que el número de sustancias químicas analizadas en cuanto a su toxicidad es mínimo, teniendo en cuenta el elevado número de compuestos químicos sintetizados por la industria, y que las actividades hormonales investigadas se han limitado a la aplicación de tests de estrogenicidad y androgenicidad y no se ha incluido aún el estudio sistemático de efectos sobre otros sistemas hormonales como tiroides, glándulas suprarrenales, etc.

Dentro de este contexto, el presente trabajo de investigación se planteó con el objeto de estudiar la exposición a compuestos químicos con actividad

disruptora, con especial énfasis en los plaguicidas, en poblaciones residentes en áreas con distintos niveles de uso de estos compuestos, en base al desarrollo, en mayor ó menor grado, de prácticas agricultura intensiva desarrolladas bajo plástico, y establecer una asociación entre estos contaminantes ambientales con actividad hormonal –plaguicidas- y los defectos morfológicos del aparato génito-urinario en niños, en nuestro caso particular, las criptorquidias.

En la hipótesis conceptual del presente estudio, se encuentra el fundamento teórico de la disrupción hormonal: la exposición a sustancias químicas capaces de alterar la homeostasis del sistema hormonal en fases tempranas del desarrollo puede ocasionar defectos en el desarrollo y la funcionalidad el sistema reproductor. Como las sustancias investigadas presentan la capacidad de mimetizar a los estrógenos naturales y antagonizar a los andrógenos, parece evidente que el desarrollo embrionario del feto masculino sea un buen objetivo para la observación clínica.

La criptorquidia parece haberse incrementado en los últimos años, si bien los datos epidemiológicos de prevalencia son muy variables y de difícil comparación (Skakkebaek y cols., 2.001). Este estudio puede ayudar a establecer variaciones geográficas, y permite establecer hipótesis de exposición medioambiental.

El presente trabajo pretende abrir una línea de investigación, que permita abordar la posible relación entre la exposición a pesticidas, como uno de los principales grupos de disruptores endocrinos, y la aparición de criptorquidia, como modelo de patología hormono-dependiente.

Nuestro trabajo nos ha permitido sugerir que el riesgo de padecer criptorquidias es mayor para los varones en el distrito Poniente. Así mismo, al comparar el distrito Almería con el distrito Levante se observa un riesgo mayor de 1,4 veces en Almería, cuando excluimos Almería capital, el riesgo disminuye ligeramente 1,32 no encontrándose en este último caso diferencias estadísticamente significativas, siendo en todo los casos anteriores la significación estadística menor de 0,05.

La asociación entre riesgo de criptorquidia y otras variables de interés ha quedado manifiesta, por lo que se sugiere que tanto los varones dedicados a las actividades agrícolas, como la extensión de la superficie agrícola invernada, pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de criptorquidia.

La mayor significación de este hecho en los distritos Poniente y Almería es de un interés particular, observándose en el distrito Poniente un importante y progresivo crecimiento del número de hectáreas invernadas en relación con el distrito Almería y Levante, donde el número de invernaderos también ha incrementado, pero de forma más paulatina.

A continuación pasamos a discutir los aspectos más relevantes del estudio, estratificados en dos grandes apartados: discusión de los métodos y problemas del análisis estadístico.

1. Discusión de los métodos

1.1. Del diseño del estudio

El diseño de este estudio se ha planteado en base al elevado número de criptorquidias observado en zonas donde los niveles de exposición a fitosanitarios es elevada, sugiriéndose una posible asociación entre estos dos factores.

Por estas razón se planteó un estudio epidemiológico descriptivo ecológico con la finalidad de poder establecer una correlación entre la patología del estudio y zonas de agricultura intensiva donde los niveles de exposición a plaguicidas es muy elevado.

En nuestro estudio, somos conscientes de las limitaciones del mismo, así como de las posibles razones que obstaculizan la identificación de los efectos crónicos de los pesticidas, agrupándose fundamentalmente en problemas en la valoración de la exposición, problemas en la determinación del efecto, y problemas de diseño.

1.1.1. Problemas en la valoración de la exposición

En el ámbito geográfico en el que planteamos el estudio, somos conscientes del gran número de productos existentes y de la utilización de mezclas, con más de una sustancia activa, debido a que los trabajadores agrícolas, generalmente, no se dedican a un solo tipo de cultivo y, por lo tanto, las necesidades en función de plagas y contaminación de los cultivos, son diferentes

en cada situación, utilizándose mezclas complejas de diferentes compuestos, por lo que el trabajador a lo largo del tiempo se expone a varias sustancias. No es de extrañar por tanto, que en este ámbito, de ser interrogados, los trabajadores no precisen el tipo de preparado, ni siquiera por grupos de productos.

Otro punto a tener en cuenta es que las poblaciones agrícolas, a pesar de estar en continuo contacto con plaguicidas, siempre existen periodos de mayor y de menor intensidad de exposición. Además, en nuestro medio, las técnicas de agricultura intensiva se practican en invernaderos, que junto con las condiciones climáticas de la zona, son propicias para tres ó cuatro cosechas al año, lo cual implica mayor aplicación de plaguicidas.

Como consecuencia de todo esto resulta muy compleja la valoración de la dosis acumulada, tanto más cuando la información dada por los trabajadores expuestos no se puede validar mediante el uso de marcadores biológicos de dosis acumulada.

Algunas de las limitaciones anteriores se podrían reducir mediante ciertos diseños, como es el caso del estudio de cohortes prospectivo; no obstante, estos diseños son más costosos y requieren mucho tiempo para su ejecución.

A lo anterior se añade que la incorporación de fitosanitarios al organismo no sólo se produce por la exposición laboral, aunque ésta sea la más importante (Yélamos y cols., 1.992). Puede haber residuos de fitosanitarios en el agua y en los alimentos, que es más probable que alcancen al organismo humano en el medio agrícola, si se ingieren productos de producción propia o aguas próximas no controladas (Martínez Vidal y cols., 1.996). Lo anterior puede producir

interferencias en la determinación correcta del riesgo inducido por la exposición laboral.

Hay diversas patologías (criptorquidias, leucemia, mieloma, etc.) en los que se han implicado más de un grupo de sustancias dentro de los fitosanitarios, que aunque se utilicen con la misma finalidad, su parecido químico es remoto y sus mecanismos de actuación muy diferentes. Esto, en principio, resta credibilidad a la hipótesis de una relación causal.

La temporalidad en el trabajo, frecuentes en el medio agrícola, es un factor añadido que dificultan de manera adicional una correcta valoración de la exposición y que además incide en la identificación de los efectos de los fitosanitarios. Todos los estudios se asientan sobre una población base y lo anterior obstaculiza su definición correcta.

Por último, gran parte de los estudios de cohortes que se han realizado para valorar la exposición a los fitosanitarios se basan en grupos profesionales, por lo que hay que tener en cuenta los sesgos típicos del mundo laboral, especialmente el efecto del trabajador sano. Este sesgo supone que los trabajadores tienen una menor mortalidad y morbilidad general. La consecuencia previsible de este error sobre la valoración de los fitosanitarios es una atenuación del riesgo que se observe.

1.1.2. Problemas en la determinación del efecto

La primera dificultad viene dada por problemas en el diagnóstico; en el medio rural, donde la exposición es más frecuente, las facilidades diagnósticas son menores, lo que conduce a una subestimación del número de casos en

expuestos y a una atenuación de la magnitud de la asociación entre los pesticidas y sus posibles consecuencias.

Ciertos procesos pasan fácilmente desapercibidos porque se atribuyen a consecuencias de la edad avanzada, como sucede con la enfermedad de Parkinson, con el agravante de que esto es más frecuente en las poblaciones con menor nivel cultural (medio rural y agrícola), lo que agrava la atenuación en la magnitud de la asociación a la que se hizo referencia anteriormente (Parrón y cols., 1.996).

Hay ciertos efectos cuya detección es por sí complicada, como sucede con los problemas de infertilidad, que requieren dos hechos, primero buscar descendencia y segundo, en caso de no tenerla, buscar solución al problema.

Algo parecido sucede con el aborto, en cuyo reconocimiento influye el momento de la gestación en el que se produce. En este tipo de procesos se han empleado mayoritariamente estudios retrospectivos, en los que es muy complicado controlar las fuentes de error mencionadas.

La segunda dificultad viene determinada por la latencia de ciertos efectos. Es fácil establecer relaciones causales cuando es corto el tiempo transcurrido entre la exposición y el efecto. No sucede así cuando ese tiempo es prolongado, como ocurre en el Parkinson y en bastantes tumores, e incluso en nuestro caso con las criptorquidias, ya que aunque su periodo de producción esta limitado periodo de gestación no ocurre así con los posibles efectos previos en los progenitores.

Esto complica mucho responder a la pregunta ¿qué cantidad de fitosanitario se necesita para producir una criptorquidia actuado directamente en el periodo fetal y mucho más difícil si la alteración ha sido en los gametos?

.....Discusión

El tercer problema viene causado porque es baja la frecuencia de ciertos efectos (criptorquidias, mieloma, leucemia, sarcomas, linfomas, otras malformaciones congénitas, etc.) en la población general. Esto dificulta la reunión de un número suficiente de casos para realizar estudios epidemiológicos con una potencia estadística adecuada.

Por último, en muchas de las asociaciones comentadas no hay plausibilidad biológica, no hay ninguna hipótesis que indique por qué una sustancia llega a producir criptorquidias y otras no, ó por qué unas tienen un marcado carácter estrogénico y otras químicamente muy cercanas no lo tienen. Puede ser plausible la relación de algunos preparados con el cáncer de próstata, mama, desarrollo fetal, problemas reproductivos y neurológicos, pero tal asociación no es evidente en otras situaciones.

1.1.3. Problemas de diseño

En nuestro caso este ha sido el principal problema para acercarnos epidemiológicamente al problema en estudio. Hoy se sitúan a los estudios experimentales en la cima de la calidad de los diseños, pero por razones éticas no se aplican en la valoración de los efectos crónicos de los fitosanitarios, por lo que hay que confiar en los resultados de estudios de observación del tipo de cohortes o casos y controles (nivel 11-2 según la US Preventive Services Task Force - USPTF). La USPTF no prima a ninguno de estos diseños sobre el otro, pero en general se asume que los problemas de inferencia causal son menores en los estudios de cohortes prospectivos.

.....Discusión

Por desgracia, en el estudio de los efectos crónicos de los fitosanitarios el número de estudios de cohortes prospectivos es muy escaso y abundan los estudios de casos y controles y cohortes retrospectivas.

Las cohortes retrospectivas tienen el problema de que controlan mal la interferencia producida por otros factores de riesgo conocidos de los distintos efectos, esto es, no eliminan el sesgo de confusión.

También se encuentran otros tipos de diseños, como es nuestro caso, los diseños ecológicos y los de mortalidad proporcional. Estos últimos son diseños muy útiles para lo que Miettinen denominaba “hacer de ojeador en la caza de un mecanismo etiológico desconocido”, levantar la liebre, (Miettinen, 1.982) y que pueden ser adecuados para valorar la necesidad de continuar o no con otros diseños más complejos y válidos.

Conviene resaltar que la magnitud de la asociación que se encuentra entre la exposición a fitosanitarios y la mayoría de los efectos es, en general, baja, y esto coincide con que son los diseños menos potentes los que más abundan en la valoración de los efectos crónicos de los fitosanitarios.

El metaanálisis, o síntesis de las evidencias de los estudios que han analizado el mismo problema, no supera las limitaciones de los estudios individuales que combina y puede además estar sometido al sesgo de publicación si éste existe. En la mayoría de ellos, los RR encontrados son bajos y este aumento puede justificarse por sesgos no controlados en los estudios originales.

2. Problemas del análisis estadístico

La medida del resultado en un análisis ecológico es habitualmente una variable continua, como la tasa de criptorquidias en un municipio, lo que distingue a los estudios ecológicos de otros estudios epidemiológicos y requiere un abordaje analítico diferente de otros que tuviesen como resultado una variable discreta.

A diferencia de los estudios individuales, la unidad de análisis en el estudio es un grupo (en nuestro caso un distrito sanitario) y se cuenta con el promedio de eventos o de exposición para el grupo, desconociéndose a nivel individual la condición de evento o exposición y al estar los datos agrupados, no es posible corregir por diferencias en otras variables (posibles variables de confusión) que pudieran explicar los resultados observados.

En los estudios ecológicos, es por lo general, más difícil obtener datos siquiera aproximados de algunos factores que se conoce ó se sospecha que actúan confundiendo. La falta de disponibilidad de información relevante es el problema más serio en este tipo de estudios.

CONCLUSIONES

VII.-CONCLUSIONES

Después de haber aplicado los métodos estadísticos necesarios para evaluar nuestros datos y dar respuesta a los objetivos propuestos, y tras la discusión de los resultados obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La frecuencia de criptorquidias es mayor en áreas geográficas con elevados niveles de utilización de plaguicidas.
2. Las criptorquidias se relacionaron significativamente con el número de varones dedicados a la agricultura, en cada uno de los tres distritos en estudio, obteniéndose para esta asociación la mayor correlación de entre todos los factores analizados.
3. El riesgo de padecer criptorquidias es mayor en los varones pertenecientes a las poblaciones con un uso elevado de plaguicidas.
4. Al excluir del estudio la zona urbana, considerando únicamente las poblaciones rurales, la relación entre la frecuencia de criptorquidias y el gasto de productos fitosanitarios, mejora notablemente, lo cuál, hace plantear la posibilidad de que en el ámbito urbano, además de la exposición a plaguicidas como factor de riesgo, existan otros factores influyentes en la disrupción hormonal.
5. Derivar información concluyente sobre los daños originados por la exposición crónica a algún producto químico concreto, es difícil, debido a

que los trabajadores agrícolas, generalmente, utilizan mezclas complejas de diferentes compuestos.

6. Los análisis estadísticos únicamente relacionaron el grado de asociación entre el número de criptorquidias y la exposición a plaguicidas, obteniéndose una elevada significación, no estableciendo relación causal entre ambas variables.
7. La elevada tasa de fitosanitarios detectada en la población infantil, justifica la necesidad de crear una estrategia de investigación de dichos tóxicos a medio y largo plazo, que incluya el seguimiento de la exposición a riesgo.

BIBLIOGRAFIA

VII.- BIBLIOGRAFÍA

- Abratt RP, Reddi VB, Sarembock La. Testicular cancer and cryptorchidism. Br J Urol 1.992; 70:656-659.

- Aguilera del Real A, Valverde García A, Fernández Alba AR, Camacho Ferre F. Behavior of endosulfán residues in peppers, cucumbers and cherry tomatoes grown in greenhouse. Evaluation by decline curves. Pesticide Sci 1.997; 51:194-200.

- Ahlborg A, Norell S. Fundamentos de Epidemiología. 3ª ed. Madrid: Siglo veintiuno; 1.992

- Akre O, Lipworth L, Cnattingius S, Sparen P, Ekborn A. Risk factor patterns for cryptorchidism an hypospadias. Epidemiology 1.999; 10 (4); 364-369.

- Alaluusua S, et al. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. Lancet 1.999; 353: 206.

- Alavanja MC et al. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. Am J Epidemiol, 2.003; 157(9): 800-814.

- Aldridge J, Seidler F, Meyer A, Thillai I, Slotkin TA. Serotonergic systems targeted by developmental exposure to clorpyrifos: effects during different critical periods. Environ Health Perspect, 2003; 111: 1736-1743.

- Al-Saleh IA. Pesticides: a review article. J. Envi. Pathol. Toxicol. Oncol., 1.994; 13:151-161.

- Allsopp, M. Objetivo: nivel cero de dioxinas. Una estrategia de urgencia para la eliminación de las dioxinas. Madrid, Greenpeace, 1.994.

- Allsopp, M., Costner, P. Efectos de los organoclorados en la salud pública. Madrid, Greenpeace, 1.995.

- Andersen HE, Grandjean P, Pérez P, Olea N, y cols. Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. Environ. Health Perspect 1.999; 107:89-108.

- Andersen HR, Vinggaard AM, Hoj Rasmussen T, Gjermandsen IM, Cecilie Bonfeld-Jorgensen E. Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity in vitro. Toxicol Appl Pharmacol, 2002; 179: 1-12.

- Arcury TA, Quandt SA, Cravey AJ, Elmore RC, Russell GB. Farmworker reports of pesticide safety and sanitation in the work environment. Am J Ind Med, 2001; 39 (5): 487-498.

- Arrebola FJ, Martínez Vidal JL, Fernández Gutiérrez A. Excretion study of endosulfan in urine of a est control operator. Toxicol Lett 1.999; 107:15-20.

- Ashby J, Tinwell H, Uterotrophic activity of Bisphenol A in the immature rat. Environ Health Perspect 1.998; 106:719-720.

- Ashford NA, Miller CS. Low-level chemical exposures: A challenge for science and policy. Environ Sci Tech 1.998; 32:508-509.

- Auman JT, Seidler FJ, Slotkin TA. Neonatal chlorpyrifos exposure targets multiple proteins governing the hepatic adenylyl cyclase signaling cascade. Implications for neurotoxicity. Dev Brain Res, 2000; 121: 19-27.

- Badia- Vila M, Ociepa M, Mateo R, Guitart R. Comparison of residue levels of persistent organochlorine compounds in butter from Spain and from other European countries. *J. Environ Sci Health B*, 2.000; 35: 201-210.

- Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, Letenneur L, Dartigues J, Brochard P. Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol*, 2.003; 157(5):409-414.

- Barqawi A, Trummer H, Meacham R. Effects of prolonged cryptorchidism on germ cell apoptosis and testicular sperm count. *Asian J Androl*, 2.004; 6(1): 47-51.

- Barthold JS, Redman JF. Association of epididymal anomalies with patent processus vaginalis in hernia, hydrocele and cryptorchidism. *J Urol* 1.996; 156 (6): 2054-2056.

- Barthold JS, González R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. *J Urol*, 2.003; 170 (6 Pt 1): 2396-2401.

- Bautista JM, Cabanillas JL et al. Normas para la correcta utilización de los plaguicidas. Consejería de Salud. Sevilla, 1.998.

- Beck, H. Dross, A. Mathar, W., "PCDD and PCDF Exposure and Levels in Humans in Germany", *Environmental Health Perspectives* 1.994; pp.173-185.

- Bejarano F. Dioxinas y Furanos. Red de Acción sobre Plaguicidas y Alternativas en México. *Ecológica*, 2.000.

- Beland P. Annual report 1989. Quebec St. Lawrence National Institute of Ecotoxicology, 1.989.

- Bello J, López de Cerain A. Fundamentos de Ciencia Toxicológica. Ed. Díaz de Santos, 2.001.

- Berkowitz GS, Obel J, Deych E, Lapinski R, Godbold J, Liu Z, et al. Exposure to indoor pesticides during pregnancy in a multiethnic, urban cohort. Environmental Health Perspectives, 2.003; 111: 79-84.

- Berkowitz GS, Wetmur JG, Birman-Deych E, Obel J, Lapinski R, Godbold J, et al. In utero pesticide exposure, maternal paraoxonase activity, and head circumference. Environmental Health Perspectives, 2.004; 112(3): 388-391.

- Bern HA. The fragile fetus. En: Chemically-induced alterations in sexual and functional development: The wildlife/human connection. Princeton Scientific Publishing. Princeton, 1.992; pág: 9-15.

- Bey TA, Sullivan JB, Walter FG. Organophosphates and carbamate insecticides. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. Clinical Environmental Health and Toxic Exposures. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2.001: 1046-1057.

- Bigby R, Chapin RE, Daston GP, Davis BJ, Gorski J, Gray LE et al. Evaluating the effects endocrine disruptors on endocrine function during development. Environ Health Perspect 1.999; 107 (Suppl 4): 613-618.

- Birnbaum LS. Developmental effects of dioxins. Environmental Health Perspectives 1.995; 103 (Suppl 7): 89-94.

- Bishop CA, Brooks RJ, Carey JH, NG P, Norstrom RJ, Lean DRSJ. The case for a cause-effect linkage between environmental contamination and development in eggs of the common snapping turtle (*Chelidra s. serpentina*) from Ontario, Canadá. J Toxicol Environ Health, 1991; 33: 521-548.

- Boix, P, Uberti-Bona V, Gadea R. Guía del Delegado y Delegada de Prevención. Madrid, ISTAS, 2.002.

- Blount E, Romano D. Higiene Industrial. Revista por experiencia, ISTAS, 2.003.

- Blount E. Los disruptores endocrinos un problema para la salud y el medio ambiente. ISTAS, 2.002.

- Brossa P. Pesticidas agrícolas. Toxicología industrial.1.997; 26: 237-254.

- Brucker-Davis F, Pointis G, Chevallier D, Fenichel P. Update on crytorchidism: endocrine, environmental and therapeutic aspects. J endocrinol Invest, 2.003; 26(6): 575-587.

- Brunel, S. Riesgos para la maternidad y la reproducción: un problema específico para las mujeres. Resumen de ponencias de la Jornada “Disruptores Hormonales: Un Nuevo reto Ambiental” Ciclo de Invierno de Ciencia y Tecnología, Fundación General Universidad Complutense. Madrid, ISTAS, 2.001.

- Cabanillas JL, Fernández M, Laynez F, Ledesma J, López A, Planas C, Serrano JL, Ventura A. “Plaguicidas”. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo,1.999.

- Cabello T. Utilización de pesticidas en cultivos en invernaderos del sur de España y análisis de los riesgos toxicológicos y medio ambientales. Phytoma España/75/Enero, 1.996; pág: 11-19.

- Cajaraville MP. Efectos de los xenoestrógenos en organismo modelo: importancia del estadio de desarrollo y de la vía de exposición. Ponencia de la VI Conferencia Nacional sobre Disruptores Endocrinos. 12 Jornada Técnica SESA. Elche, noviembre 2.003.

- Calera, A. et al. La Prevención de Riesgos en los Lugares de Trabajo. Guía para la intervención sindical. Madrid, ISTAS, 2.001.

- Carson R. A Silent Spring. Houghton Mifflin Company, 1.962.

- Cefic y Feique. Moduladores Endocrinos. Ed. FEIQUE. Hermosilla 31. Madrid, 1.996; 1:2.

- Center for Bioenvironmental Research. Environmental Estrogens and Other Hormones. Louisiana, Tulane and Xavier Universities, 2.002.

- Chilvers C, Pike MC, Forman D, Fogelman K, Wadsworth MEJ. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1.962-81. Lancet, 1.984; 2(8398): 330-332.

- Clark LB, Rosen RT, Harman TG, Louis JB, Suffet IH; Lippincott RL, et al. Determination of alkylphenol ethoxylates and their acetic derivatives in drinking water by particle beam liquid chromatography/mass spectrometry. J Environ Anal Chem, 1.992; 47: 167-180.

- Cohen M, Commoner B, Espitia Cabrera A, Muir D y Santos Burgoa C. Case Study, Dioxin Draft Report to the Secretariat of the Commission for Environmental Cooperation. Punto 4.4 "Summary of Exposure Pathways" 1.997; pág G-3-25.

- Colborn T, Clement C, eds. Chemically induced alterations in sexual and functional development: the wildlife/human connection. Princeton, NJ:Princeton Scientific Publishing, 1.992.

- Colborn T, Davison A, Grenn SN, Hodge RA, Jackson CI, Liriff RA. Great Lakes, great legacy? Washington, DC: The Conservation Foundation, 1990.

- Colborn T, Frederick S, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environmental Health Perspectives* 1.993; 101 (5):378-384.

- Colborn T, Myers JP, Dumanoski D. *Nuestro Futuro Robado ¿Amenazan las sustancias químicas sintéticas nuestra fertilidad, inteligencia y supervivencia?.* Ed. Ecoespaña. Madrid 2.001.

- Comisión de las Comunidades Europeas (COM) 338 final. *Estrategia europea de medio ambiente y salud.* Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas, 2.003.

- Comisión de las Comunidades Europeas (2.003). *Consultation Document concerning the Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (REACH).* Vol. I-VI.

- Comisión de las Comunidades Europeas (COM) 88 final *Libro Blanco. Estrategia para la futura política en materia de sustancias y preparados químicos.* Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas, 2.001.

- Comité Nacional de Endocrinología. *Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia.* *Arch Argent Pediatr*, 2.001; 99(4): 372-374.

- Comunicación de la Comisión al Consejo y el Parlamento Europeo. *Aplicación de la estrategia comunitaria en materia de alteradores endocrinos-sustancias de las que se sospecha interfieren en los sistemas hormonales de seres humanos y animales-COM (1.999) 706.* Bruselas, Comisión de las Comunidades Europeas (COM) 262 final, 2.001.

- Comunicación de la Comisión al Consejo, el Parlamento Europeo y el Comité Económico y Social. *Estrategia comunitaria sobre las dioxinas, los furanos y los*

policlorobifenilos. Diario oficial nº C 322 del 17 de Noviembre de 2.001; pág: 0002-0018.

- Consejería de Agricultura y Pesca de la Junta de Andalucía. Diagnóstico del sector productor hortofrutícola de Almería. Junta de Andalucía, 2.002.

- Corey H, Corey S, Corey G. "Plaguicidas inhibidores de las colinesterasas". Programa de Salud Ambiental, 1.991; serie de vigilancia nº 11.

- Cortes D, Visfeldt J, Müller H, Thorup J. Testicular neoplasia in cryptorchid boys at primary surgery: case series. BMJ 1.999; 319: 888-889.

- Costa LG, Richter RJ, Li WF, Cole T, Guizzetti M, Furlong CE. Paraoxonase (PON 1) as a biomarker of susceptibility for organophosphate toxicity. Biomarkers, 2.003; 8(1): 1-12.

- Crews D, Bergeron JM, McLachlan JA. The role of estrogens in turtle sex determination and effect of PCBs. Environ Health Perspect 1.995; 103 (Suppl 7); 73-77.

- Curl CL, Fenske RA, Kissel JC, Shirai JH, Moate TF, Griffith W, et al. Evaluation of take-home organophosphorus pesticide exposure among agricultural workers and their children. Environmental Health Perspectives, 2.002; 110 (suppl 12): A787-A792.

- Czeizel AE. Maternal risk factors for cryptorchidism (letters). Epidemiology 1.995; 6 (6); 638.

- Damstra T. Efectos potenciales de Disruptores Endocrinos y Poluyentes Orgánicos Persistentes (POPs) en niños. Centro de Investigación Inter.-regional.

International Programme on Chemical Safety. Organización Mundial de la Salud. Perú, 2.003.

- Davis DL, Bradlov HL, Woff M, Woodruff T, Hoel DG, Anton-Culver H. Medical Hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. Environ Health Perspect 1.993; 101:372-277.

- Davis WP, Bortone SA. Effects of kraft mill effluent on the sexuality of fishes: an environmental early warning?. In: Chemically induced alterations in sexual and functional development, the wildlife/human connection (Colborn T, Clement C, eds.). Princeton. NJ: Princeton Scientific Publishing, 1.992; 113-127.

- De Kretser DM. Differences in the prevalence of cryptorchidism. Lancet, 2.004; 363(9417): 1250-1251.

- De Liñan C. Vademécum de productos fitosanitarios. Madrid: Ediciones agrotécnicas, 2.002.

-Declaración de Yakarta. "Cuarta Conferencia Internacional sobre la Promoción de la Salud": Julio 21-25, 1.997 Yakarta, República de Indonesia.

- Delgado M. Efectos crónicos de los Fitosanitarios. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Ed. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Almería, 2.003; pág. 87-95.

- Delgado Cobos P, Vázquez Prieto C, Ledesma Díaz MJ. Evaluación de la exposición dérmica y respiratoria a endosulfán y captan en invernaderos. Salud y Trabajo 1.994; 103:20-26.

- Depue RH. Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. Int J Epidemiol, 1.984; 311-318.

- Díaz AK, Fernández MV, Ludueña B, Meichtry V, Moret A. "Efectos de los poluentes orgánicos persistentes sobre la reproducción". Rev. De Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Argentina, 2.002; Vol IX, Nº 2.

- Domínguez L. Efectos de disruptores endocrinos alquilfenólicos sobre tejidos hormonalmente regulados: hepatotoxicidad. Ponencia de la VI Conferencia Nacional sobre Disruptores Endocrinos. 12 Jornada Técnica SESA. Elche, noviembre 2.003.

- Dodds EC, Larson W. Synthetic estrogenic agents without the phenanthrene nucleus. Nature, 1.936; 137: 996.

- Dodds EC, Goldberg L, Larson W, Robinson R. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. Nature, 1.938; 141: 247-248.

- Doyle JB. Exploratory culdotomy for observation of tuboovarian physiology at ovulation time. Fertil, Steril, 1.951; 2: 475.

- Duax WL, Swensen DC, Strong PD, Korach KS, McLachlan J, Metzler M. Molecular structures of metabolites and analogues of diethylstilbestrol and their relationship to receptor binding and biological activity. Mol Pharmacol, 1.984;26: 520-525.

- Dunn LB, Damesyn A, Moore D, Reuben D, Grendale G. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey . Arch. Dermatology, 1.997; 133: 339-342.

- Dyson T. World food trends and prospects to 2.025. Proc Natl Acad Sci USA 1.999; 96:5.929-5.936.

- Elder JS. Two-stage Fowler-Stephens orchidopexy in the management. *Surg Clin North Am* 1.992; 983-1005.

- Ellis DV, Pattisina LA. Widespread neogastropod imposex a biological indicator of global TBT contamination. *Mar Pollut Bull*, 1.990; 21: 248-253.

- Emmen J, McLuskey A, Adham I, Engel W, Verhoef-Post M, Themmen A, et al. *Involvement of Insulin-Like Factor 3 (Insl3) in Diethylstilbestrol-Induced Cryptorchidism. Endocrinology*, 2.000; Vol. 141, No. 2 846

- Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program Report to Congress 2.002.

- Erdman TC. Report to US. Fish and Wildlife Service on common and Forster's tern productivity on Kidnei island confined disposal facility, Green Bay 1.987 with supplemental necropsy and pathology reports. Green Bay: University of Wisconsin, 1.988.

- Estrada, M. Uso Moderado de Plaguicidas en México. Memorias, Ciclo de conferencias "Hacia una renovación ambiental en México". Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos, México 1998.

- Felman D. Estrogens from plastic- are we being exposed? (editorial). *Endocrinol* 1.997; 138: 1777-1779.

- Fernández Alba AR, Aguera A, Contreras M, Penuela G, Ferrer I, Barceló D. Comparison of various sample handling and analytical procedures for the monitoring of pesticides and metabolites in ground waters. *J Chromatography* 1.998; 823:35-47.

- Fernández MF, Pedraza V, Olea, N. Estrogens in the Environment: is there a breast cancer connection?. *Cancer J*. 1.998; 11:11-17.

- Ferrer A. Intoxicación por plaguicidas. Ed. Anales, 2.003; vol.26, suplemento 1.

- Fielden R, Halgren R, Fong C, Staub C, Johnson L, Chou K, Zacharewski T. Gestational and Lactational Exposure of Male Mice to Diethylstilbestrol Causes Long-Term Effects on the Testis, Sperm Fertilizing Ability in Vitro, and Testicular Gene Expression. *Endocrinology*, 2.002; 143(8): 3044 - 3059.

- Fisher JS. Environmental antiandrogens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction*, 2.004; 127(3): 305-315.

- Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of agricultural health study participants. *Environmental Health Perspectives*, 2.004; 112(5): 631-635.

- Frick J. LHRH and cryptorchidism. *Eur J Pediatr*, 1.993; 152 (suppl): S28-S30.

- Fry DM, Toone CK. DDT-induced feminization of gull embryos. *Science*, 1.981; 231: 919-924.

- Gálvez R, Piedrola G, Sierra A, Sáenz M, Gómez L, Fernández Crehuet J, Salleras L, Cueto A, Gestal JJ. *Medicina preventiva y Salud Pública*. 10ª edición. Ed. Salvat. Barcelona, 2.001.

- Garat JM. Malformaciones del aparato urogenital. Malformaciones genitales. En: *Urología Pediátrica*. Nº edic. Barcelona: Salvat, 1.987; pág: 380-396.

- García A. Efectos teratogénicos de la exposición a pesticidas. Ponencia del III Congreso de la SEAE, Valencia, septiembre 1.998.

- García AM. Los niveles de prevención de los riesgos laborales. *Gac Sanit* 1.999; 13:173-176.

- Garcia AM, Benavides, FG, Fletcher, T., Orts, E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health* 1.998; 24:473-480.

- Garcia AM, Fletcher T, Benavides FG. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1.999; 149:64-74.

- Garcia AM, Ramirez A, Lacasana M. Pesticide application practices in agricultural workers. *Gac Sanit*. 2.002; 16(3): 236-240.

- Garcia Rodríguez J, García Martín M, Nogueras Ocaña M, Luna del Castillo JD, Olea Serrano N, Lardelli Claret P. Exposure to xenoestrogens and chryptorchidism: Geographyc evidence of a possible association. *Environ. Healt Perspect*. 1.996; 104:1.090-1.095.

- García Repetto R, Soria ML, Giménez MP, Menendez M, Repetto M. Detaths from pesticide poisoning in Spain from 1.991 to 1.996. *Veterinary Human toxicol* 1.998; 40:166-168.

- Garzón E, López L, Sánchez-Hermosilla J, Barranco P, Agüera I y Cabello T. Eficacia técnica de la aplicación de fitosanitarios con cañón atomizador (1.999). *Vida Rural* nº 112; 2.000.

- Gibbs PE, Pascoe PL, Burt GR. Sex change in the female dog-whelk, *Nucella Lapillus*, induced by tributyltin from antifouling paints. *J Mar Biol ASOC UK*, 1.988; 68: 715-731.

- Gibly RL, Sullivan JB. Pyrethrins. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. Clinical environmental health and toxic exposures. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2.001: 867-879.

- Gil Ribes J, Pérez Alcántara R, Díaz Ledesma M. Seguridad en la aplicación de productos fitosanitarios en los cultivos protegidos de la provincia de Almería. Junta de Andalucía. Consejería de Empleo y desarrollo Tecnológico, 2.003; pág: 27.

- Gill B, Kogan S. Cryptorchism. Current concept. Pediat Clin North Am, 1.997; 5:11277.

- González M, del Sol JR. "Hormonas esteroideas". En Obstetricia. Ed. Salvat 1.986; pág 37-52.

- Goodman y Gilman. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". 9ª Edición. Editorial McGraw-Hill, 1.996 (7).

- Gorski J, Hou Q. Embryonic estrogen receptors: do they have physiological function? Environ Health Perspect, 1.995; 103(Suppl 7).

- Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, Bergamaschi F, Castelli M, Rigatti. Postpuberal cryptorchidism review and evaluation of the fertility. Eur Urol, 1.991; 20: 126-128.

- Gray L y Ostby J. "In utero 2,3,7,8 Tetrachlorodibenzo-p- dioxin (TCDD) Alters Reproductive Morphology and Function in Female Rat Offspring", Toxicology and Applied Pharmacology, 1.995

- Gray L, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. Toxicol Sci, 2.000; 58 (2): 350-365.

- Grochowalski et al. Estrogenic and antiestrogenic effect of in vitro treatment of follicular cells with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere*, 2.001; 43 (4-7): 823-827.

- Groome H. Investigación agropecuaria y agricultura sustentable: algunos interrogantes. En: *Genes en el laboratorio y en la fábrica*. A. Durán, J Riechmann eds. Editorial Trotta. Madrid 1.998, pág. 141-152.

- Groshart, Ch., Okkerman, P.C. Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption. Final report. Delft, BKH Consulting Engineers, 2.002.

- Guillén J, Serrano JL, Candau A, Camino F, Parrón T, Marín P, Gómez C. Programa de vigilancia epidemiológica de los efectos agudos en la salud del uso de sustancias plaguicidas en Andalucía. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Ed. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Almería, 2.003; pág. 29-54.

- Guillette LT, Gross D, Gross A, Ronney H, Percival A. Gonadal steroidogenesis in vitro from juvenile alligators obtained from contaminated of control lakes. *Environ Health Perspec* 1.995; 103:31-36.

- Gunderson EL. FDA total diet study, July 1.986-April 1.991, dietary intakes of pesticides, selected elements, and other chemicals 1.995; 78: 1353-1363.

- Guyton AC. *Tratado de Fisiología Médica*. Ed. Interamericana McGraw Hill. Madrid 1.995; 81:940-955.

- Hadziselimovic F. Treatment of cryptorchidism with GnRH. *Urol Clin North Am*, 1.982; 9: 413.

- Hadziselimovic F. Embriology of testicular descent and maldescent. En: Hadziselimovic F (ed). Cryptorchidism: Management and implications. Berlín: Springet-Verlag, 1.983: 11-34.

- Hadziselimovic F, Herzog B. The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. Lancet 2.001; 358 (9288).

- Hanke W, Hausman K. Reproduction disorders in women occupationally exposed to pesticides. Med Pr, 2.000; 51(3): 257-268.

- Harland SJ, Cook PA, Fossa SD, Horwich A, Mead GM, Parkinson MC et al. Intratubular germ cell neoplasia of the contralateral testis in testicular cancer: defining a high risk group. J Urol 1.998; 160: 1.353-1.357.

- Heath RG, Spann JW, Kreitzer JF. Marked DDE impairment of mallard reproduction in controlled studies. Nature 1.969; 224:47-48.

- Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Huang H-Y, Hoffman SC et al. Serum concentrations of organochlorines compounds and the subsequent development of breast cancer. Concer Epidem Biomarker Prevention, 1.999; 8:525-532.

- Hernández A, Mackness B, Rodrigo L, López O, Pla A, Gil F, Durrington PN, Pena G, Parrón T, Serrano JL, Mackness MI. Paraoxonase activity and genetic polymorphisms in greenhouse workers with long term pesticide exposure. Hum Exp Toxicol. 2.003; 22(11): 565-574.

- Hernández A, Pla A. Toxicidad de los Plaguicidas. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Ed.Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Almería, 2.003, pág. 7-27.

- Hernández F, Serrano R, Miralles MC, Font N. Gas liquid chromatography and enzyme-linked immune sorbent assay in pesticide monitoring of surface water from the Western Mediterranean (Comunidad Valenciana, Spain). *Cromatographia*, 1.996; 42:151-158.

- Hernández-Avila M, Ph D, Garrido-Latorre F, López-Moreno S, MC. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México*, 2.000; vol 42 (2).

- Herrera JC, Brotons M. Results of the residue monitoring programme of Andalusia agricultural department in Almería for fruits and vegetables. Second European Pesticide Residue Workshop. Almería 1.998; pág 154.

- Hickey JJ, Anderson DW. Chlorinated hydrocarbons and eggshell changes in raptorial and fish-eating birds. *Science* 1.968; 162:271-273.

- Hjertkvist M, Damber JE, Bergh A. Cryptorchidism: a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance. *J Epidemiol Community Health*, 1.989; 43: 324-329.

- Hjollund NH, Bonde JP, Ernst E, Lindenberg S, Andersen AN, Olsen J. pesticides exposure in male farmers and survival of in vitro fertilized pregnancies. *Hum. Reprod.*, 2.004.

- Hotchkiss JH. Pesticide residue controls to ensure food safety. *Critical Rev. Food Sci. Nutrition*, 1.992; 31:191-203.

- Hover AP, Grandjean P, Jorgensen T, Brock J, Hartving HB. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. *Lancet* 1.998; 352: 1816-1820.

- Hosie S, Loff S, UIT K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes?. *Eur J Pediatr Surg* 2.000; 10:304-30.

- Howard MD, Pope CN. In vitro effects of chlorpyrifos, parathion, methyl parathion and their oxons on cardiac muscarinic receptor binding in neonatal and adult rats. *Toxicology*, 2.002; 170: 1-10.

- Howdeshell KL, et al. Bisphenol A is released from used polycarbonate animal cages into water at room temperature. *Environmental Health Perspectives*, 2.003; vol. 111, N°9.

- Huhtaniemi I. Fetal testis-a very special endocrine organ. *Eur J Endocrinol*, 1994; 130: 25-31.

- Husmann DA, Levy JB. Current concepts in the pathophysiology of testicular undescend. *Urology*, 1995; 46: 267-276.

- Hunt PA, et al.. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Current Biology*, 2.003; (13):546-553.

- Hutson JM, Hasthorpe S, Heyns CF. anatomical and functional aspects of testicular descent and cryptorchidism. *Endocr Rev*, 1.997: 18(2): 259-280.

- Ivell R, Hartung S. The molecular bases of cryptorchidism. *Mol. Hum. Reprod.*, 2.003; 9(4): 175 - 181.

- Iglesia Huerta A, Delgado Cobos P. Plaguicidas: Neurotoxicidad y vigilancia de la salud. *Prevención, trabajo y salud*, 2.000; 8: 4-14.

- Jamal G, Hansen S, Julu PO. Low level exposures to organophosphorus esters may cause neurotoxicity. *Toxicol*, 2.002; 181-182: 23-33.

- Jenicek M, Cléroux R. *epidemiología: Principios, Técnicas y Aplicaciones*. Ed. Salvat. Barcelona, 1.987.

- Jiménez, D. Estrategia de productos químicos de la Unión Europea. Ponencias del Curso de Verano de El Escorial. "Riesgo Tóxico Protección Ambiental, Salud Laboral y Seguridad Alimentaria". Fundación General de la Universidad Complutense. Madrid, ISTAS, 2.001.

- Jin L, Tran DQ, Ide CF, McLachlan JA, arnold SF. Several synthetic chemicals inhibit progesterone receptor-mediated transactivation in yeast. *Biophys Res Commun*, 1.997; 233:139-146.

- Jobling S, Sumpter JA. Detergent components in sewage effluent are weakly estrogenic to fish: An in vitro study using rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) Hepatocytes. *Aquatic Toxicol*, 1.993; 27:361-72.

- Jones ME, Swerdlow AJ, Griffith M, Goldacre MJ. Prenatal risk factors for cryptorchidism: a record linkage study. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1.998; 12(4): 383-396.

- Jordan VC, Robinson SP. Species-specific pharmacology of antiestrogens: role of metabolism. *Fed Proc*, 1.987; 1870-1874.

- Kaplan GW. Nomenclature of cryptorchidism. *Eur J Pediatr*, 1.993; 152(S2): S17-S19.

- Kato K, Silva MJ, Reidy JA, Hurtz D, Malek NA, Needham L, et al. Mono (2-ethyl-5-hidroxyhexyl) Phthalate and Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) Phthalate as biomarkers

for human exposure assessment to Di-(2-ethylhexyl) Phthalate. *Environmental Health Perspectives*, 2004; volume 112 (3): 327-330.

- Kester JE. Endocrine-Disrupting Chemicals. En: Sullivan JB, Krieger GR editors. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 362-373.

- Kishi M. Farmers' perceptions of pesticides, and resultant health problems from exposures. *Int J Occup Environ Health*, 2002; 8 (3): 175-181.

- Koch D, Lu C, Fisker-Anderson J, Jolley L, Fenske RA. Temporal association of children's pesticide exposure and agricultural spraying: report of a longitudinal biological monitoring study. *Environmental Health Perspectives*, 2003; 110: 829-833.

- Kojima H, Katsura E, Takenchi S, Niiyama K, Kobayaski K. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using chinese hamster ovary cells. *Environmental Health Perspectives*, 2004; 112(5): 524-531.

- Krishnan, P. Stathis, S. Permuth, L. Tokes y D. Feldman. "Bisphenol-A: An Estrogenic Substance is Released from Polycarbonate Flasks During Autoclaving". *Endocrinology*, 1993; 132(8):2279-86.

- Kubiak TJ, Harris HJ, Smith LM, Schwartz TP, Stalling DL, Trick JA, Sileo L, Docherry DE, Erdman TC. Microcontaminants and reproductive impairment of the Forster's tern on Green Bay, Lake Michigan, 1983. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1989; 18: 706-727.

- Landrigan PJ. Pesticides and polychlorinated biphenyls (PCBs): an análisis of the evidence that they impair children's neurobehavioral development. *Mol Genet Metab*, 2.001; 73: 11-17.

- Lázaro R, Herrera A, Arino A, Conchello MP, Babyarri S. Organochlorine pesticide residues in total diet samples from Aragon (Northeastern Spain). *J. Agricultural Food Sciences*, 1.996; 44:2742-2747.

- Leatherland J. Endocrine and reproductive function in Great Lakes salmon. In *Chemically induced alteracions in sexual and functional development the wildlife/human connection* (Colborn T, Clement C, eds.). Princeton. NJ Princeton Scientific Publishing, 1.992; 129-145.

- Lee PA, Coughlin MT. Fertility after bilateral cryorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res*, 2.001; 55 (1): 28-32.

- Lee PA, Coughlin MT, Leydig cell function after cryptorchidism: evidence of the beneficial result of early surgery. *J. Urol*, 2.002; 167 (4): 1824-7.

- Lemaire G, Terovanne B, Mauvais P, Michel S, Rahmani R. Effect of organochlorine pesticides on human androgen receptor activation in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2.004; 196(2): 235-246.

- Levario-Carrillo M, Amato D, Ostrosky-Wegman P, González-Horta C, Corona Y, Sanin LH. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere*, 2.004; 55(10): 1421-1427.

- Levin ED, Addy N, Barush A, Elias A, Christopher NC, Seidler FJ, et al. Prenatal chlorpyrifos exposure in rats causes persistent behavioural alterations. *Neurotoxicol Teratol*, 2.002; 24: 733-741.

- Lilia A. Los plaguicidas, el ambiente y la salud. Centro de ecodesarrollo. México, 1.990; pág. 331.

- Lindgren BW, Darby EC , Faiella L, Brock WA, Reda EF, Levitt SB et al. Laparoscopic orchiopexy: procedure of choice for the nonpalpable testis? J Urol 1.998; 159: 2132-2135.

- Lipschulz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS, Zinder PJ. Testicular function after orchidopexy for unilateral undescended testis. N Engl J Med, 1.976; 295(1): 15-18

- Liu J, Chakraborti T, Pope C. In vitro effects of organophosphorus anticholinesterases on muscarinic receptor mediated inhibition of acetylcholine release in rat striatum. Toxicol Appl Pharmacol, 2.002; 178: 102-108.

- Loganathan BG y Kannan K. Global Organochlorine Contamination Trends: An Overview. Ambio, 1.994. Vol. 23 no.3, Estocolmo, Suecia.

- Lu C, Fenske RA, Simcox NJ, Kalman D. Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways. Environ Res, 2.000; 84: 290-302.

- Ludwicki JK, Bankowski R, Wiadrowska B. Risk assessment for the operators of agricultural-chemical pesticides. Rocznik Panstw Zakl Hig. 2.003; 54 Suppl: 45-7.

- Mac MJ, Schwartc T, Edsall CC. Correlating PCB effects on fish reproduction using dioxin equivalents. Presented at the Ninth Annual Society of Environmental Toxicology and Chemistry Meeting. Arlington, Virginia, 1.988.

- Maff. Food surveillance information sheet. Phthalates in infant formulae. Joint Food Safety and Standards Group. MAFF-UK, 1.996.

- Martineau D, Lagace A, Beland P, Higgins R, Armstrong D, Shugart LR. Pathology of stranded beluga whales (*Delphinapterus leucas*) from the St. Lawrence estuary, Quebec, Canada. *J Comp Pathol*, 1988; 98: 287-311.

- Martínez Vidal JL, González FJE, Glass CR, Galera MM, Cano MLC. Analysis of lindane, alpha, endosulfan, beta-endosulfan and endosulfan sulfate in greenhouse air by gas chromatography. *J Chromatography A*, 1996; 765: 99-108.

- Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR. In vitro and in vivo interactions of Bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta. *Chem Res Toxicol*, 2001; 14 (2): 149-157.

- McLachlan JA. Environmental Signaling: What embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals. *Endocrine Reviews*, 2001; 22 (3): 319-341.

- Meyer A, Seidler F, Aldridge J, Tate C, Cousins M, Slotkin T. Critical periods for Chlorpyrifos-Induced developmental neurotoxicity: Alterations in adenylyl cyclase signaling in adult rat brain regions after gestational or neonatal exposure. *Environmental Health Perspectives*, 2004; volume 112 (3): 295-301.

- Meyer A, Seidler F, Cousins M, Slotkin T. Developmental neurotoxicity elicited by gestational exposure to chlorpyrifos: when is adenylyl cyclase a target?. *Environmental Health Perspectives*, 2003; 111: 1871-1876.

- Miettinen, OS. Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine. Wiley, Nueva York, 1985.

- Moccia R, Fox G, Britton AJ. A quantitative assessment of thyroid histopathology of ring gulls (*Larus Argentatus*) from the Great Lakes and a

hypothesis on the causal role of environmental contaminants. *J Wild Dis*, 1.986; 22: 60-70.

- Moccia RD, Leatherland JF, Sonstegard RA. Quantitative interlake comparison of pathology in Great Lakes coho (*Oncorhynchus kisutch*) and chinook (*Oncorhynchus tshawytscha*) salmon. *Cancer Res*, 1.981; 41: 2200-2210.

- Moller H, Cortes D, Engholm G, Thorup J. Risk of testicular cancer with cryptorchidism and with testicular biopsy: cohort study. *Br Med J*, 1.998; 317: 729.

- Moller H, Weidner IS. Epidemiology of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology*, 1.999; 10(4): 352-354.

- Moran FM et al. Exogenous steroid substrate modifies the effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on estradiol production of human luteinized granulosa cells in vitro. *Biol Reprod*. 2.003; 68(1): 244-51.

- Morgenstern, H. Uses of ecologies analysis in epidemiologic research. *Am. J. Public Health* 1.982; 72:1336-1344.

- Morley R, Lucas A. Undescended testes in low birthweight infants. *Br Med J*, 1.987; 295: 753.

- Munkittrick KR, Port CB, Van der Kraak GJ, Smith IR, Rokosh DA. Impact of bleached kraft mill effluent on population characteristics, liver MFO activity, and serum steroids of a Lake Superior white sucker (*Catostomus commersoni*) population. *Can J Fish Aquat Sci*, 1.991; 48: 1-10.

- Muñoz A. La alimentación y la agricultura. En "Recursos Mundiales. La guía Global del Medio Ambiente". Ed. Ecoespaña. Ministerio de Medio Ambiente, Madrid 1.997, pág 245-271.

- Myers JP. Endocrine Disruption. Presentación en el Curso de Verano de El Escorial. "Riesgo Tóxico Protección Ambiental, Salud Laboral Y Seguridad Alimentaria". Fundación General de la Universidad Complutense de Madrid 30 de julio - 3 de agosto de 2.001.

- National Toxicology Program. US. Department of Health and Human Services. Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (NTP-CERHR). Expert Panel Report on Di(2-ethylhexyl)phthalate. Alexandria, VA: NTP-CERHR, October 2.000.

- Nef S, Parada L. Hormones in male sexual development. *Genes & Dev.*, 2.000; 14(24): 3075 - 3086.

- Nerin C, Polo T, Domeno C, Echarri I. Determination of some oranochlorine compounds in the atmosphere. *Int J Environt Anall Chem*, 1.996; 65:83-94.

- Nevado JC, Paracuellos M (coords.): Agricultura y medio ambiente en el entorno de Albuferas de Adra, 2.002; pág 29-40.

- *Newbold R. Cellular and Molecular Effects of Developmental Exposure to Diethylstilbestrol: Implications for Other Environmental Estrogens. Environ Health Perspect*, 1.995; 103(Suppl 7):83-87.

- Odell WA, Moyer DLI. Physiology of reproduction, San Luis. The C.V. Mosby Company, 1.971.

- Office of Health and Environmental Assessment. Health Assessment Document for 2,3,7,8,-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds. Office of Research and Development. US Environmental Protection Agency (EPA). Washington DC (Estados Unidos), Agosto 1.994.

- Ohyama K. Disorders of sex differentiation caused by exogenous hormones. Nippon Rinsho, 2.004; 62(2): 379-384.

- Olea, N. La exposición a disruptores endocrinos. Ponencias del Curso de Verano de El Escorial. "Riesgo Tóxico Protección Ambiental, Salud Laboral Y Seguridad Alimentaria". Fundación General de la Universidad Complutense de Madrid 30 de julio - 3 de agosto de 2.001.

- Olea, N. Impactos en la salud y el medio ambiente. Actualización del conocimiento científico. Resumen de ponencias de la Jornada "Disruptores Hormonales: Un Nuevo reto Ambiental" Ciclo de Invierno de Ciencia y Tecnología, Fundación General Universidad Complutense. Madrid, ISTAS 2.001.

- Olea N. Health effects of pesticides. En: The International Conference on Regulatory Issues in crop protection and their implications for the Food Supply. Shuman JM ed. Boston, 1.997, 38-40.

- Olea N, Olea MF. Estrogens and the environment. Cáncer Prevention J, 1.996; 5:1-6.

- Olea N, Molina MJ, García-Martin M, Olea MF. Modern agricultural practices: The human price. En: Endocrine disruption and Reproductive effects in Wildlife and Humans. Soto, AM, Sonnenschein C y Colborn T. Eds. Comments in Toxicology, 1.996, 455-474.

- Olea N, Pazos P, Expósito J.: Inadvertent exposure to xenoestrogens. Eur. J. Cáncer Preven, 1.998; 7:17-23.

- Olea N, Barba A, Lardelli P, Rivas A, Olea MF. Inadvertent exposure to xenoestrogens in children. Toxicol. Industrial Health, 1.999; 15:151-158.

- Organización Internacional del Trabajo (OIT). Enciclopedia de Salud y Seguridad en el Trabajo. Edición Electrónica. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 2.001.

- Ortiz-Hernández M, Sánchez-Salinas E, Vázquez-Duhalt R, y Quintero- Ramírez R. Plaguicidas Organofosforados y Ambiente. Biotecnología. México 1.997; 3(2): 129-151.

- Paasch U, Thieme C, Grunewald S, Glander HJ. Electronic data base systems support the evaluation of male infertility factors, example cryptorchidism. Urol Int, 2.004; 72(2): 154-161.

- Palomar Oviedo, F. Los invernaderos y el medio ambiente. Editorial Cantón. Almería 1.993.

- Palomar Oviedo F. Los invernaderos en la provincia de Almería. Instituto de estudios Almerienses. Almería, 1.994.

- Palmer J. The undescended testicle. Endocrinol Clin North Am, 1.991; 20: 231-240.

- Parrón T. Efectos nocivos de la exposición continuada a plaguicidas con especial incidencia en la depresión y el suicidio en la zona del poniente almeriense. Servicio de Publicaciones. Universidad de Granada, 1.994.

- Parrón T, Hernández AF, Pla A, Villanueva E. Clinical and biochemical changes in greenhouse sprayers chronically exposed to pesticides. Hum Exp Toxicol, 1.996; 15(12): 957-963.

- Parrón T, Hernández AF, Villanueva E: Increased risk of suicide with exposure to pesticides in an intensive agricultural area. A 12 year retrospective study. *Forensic Scient*, 1.996; 79(1):56-63.

- Parrón T, Serrano JL, Guillén J. La vigilancia sanitaria de los trabajadores expuestos a plaguicidas. Respuesta ante las intoxicaciones agudas por plaguicidas. Ed. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Almería, 2.003, pág. 75-86.

- Pastor JA, Gracia R. Criptorquidia. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (ed). 2ª edición. Ediciones Doyma SL, Barcelona, 2.000; pág: 935-940.

- Pastor S, Creus A, Parrón T, Cebulska-Wasilewska A, Siffel C, Piperakis S, et al. Biomonitoring of four European populations occupationally exposed to pesticides: use of micronuclei as biomarkers. *Mutagénesis*, 2.003; 18(3): 249-258.

- Pastor S, Lucero L, Gutiérrez S, Durbán R, Gómez C, Parrón T, et al. A follow-up study on micronucleus frequency in Spanish agricultural workers exposed to pesticides. *Mutagénesis*, 2.002; 17(1): 79-82.

- Paulozzi L. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 1.999; 107 : 297-302.

- Pazos P, Olea MF, Zuluaga A, Olea N. Endocrine Disrupting Chemicals: Xenoestrogens. *Med. Biol. Environ Int. J.*, 1.998; 26:41-47.

- Penuela GA, Barceló D. Application of C-18 disks followed by gas chromatography techniques to degradation kinetics, stability and monitoring of endosulfan in water. *J. Chromatography*, 1.998; 795:93-104.

- Perry MJ, Layde PM. Farm pesticides: outcomes of a randomised controlled intervention to reduce risks. *Am J Pre Med*, 2.003; 24(4):310-315.

- Petersen J, Breindahl T. Plasticizer in total diet sample, baby food, and infant formula. *Food Additives and contaminants*, 2.000; 17: 133-141.

- Petrelli G, Figa-Talamanca I. Reduction in fertility in male greenhouse workers exposed to pesticides. *Eur J Epidemiol*, 2.001; 17(7):675-677.

- Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. *Lancet*, 1.986; 1: 1246-1248.

- Pilkington A, Buchanan D, Jamal GA, Gillham R, Hansen S, Kidd M et al. An epidemiological study of the relations between exposure to organophosphate pesticides and indices of chronic peripheral neuropathy and neuropsychological abnormalities in sheep farmers and dippers. *Occup Environ Med* 2.001; 58: 689-690.

- Piperakis SM. Biomonitoring with the comet assay of Greek greenhouse workers exposed to pesticides. *Environ Mol Mutagen*, 2.003; 41(2): 104-110.

- Pla A, Hernández A. Susceptibilidad a los insecticidas organo-fosforados en trabajadores de invernaderos. Ponencia del III Congreso de la SEAE; Valencia, septiembre 1.998.

- Porta M, Kogevinas M, Zuneta E, Sunyers J, Ribas-Fitó N, Ruiz L et al. Concentraciones de compuestos tóxicos persistentes en la población española: el rompecabezas sin piezas y la protección de la salud pública. *Gac Sanit*, 2.002; 16: 257-266.

- Pozo F, Ricoy JR, Lázaro P. Una estrategia de investigación en el Sistema Nacional de Salud: I. La epidemiología clínica. Medicina Clínica, 1.994; 102: 664-669.

- Pumarola A, Rodríguez-Torrez A, García Rodríguez JA, Piedrola G. Microbiología y Parasitología Médica. Ed. Salvat, 2ª ed. Barcelona, 1.987.

- Pujol Gebellí X. “Un nuevo estudio cuestiona el uso de bisfenol A en envases plásticos”. Diario de la seguridad alimentaria, 10 de abril de 2.003.

- Quandt S, Arcury T, Rao P, Snively B, Camann D, Doran A, et al. Agricultural and residential pesticides in wipe samples from farmworker family residences in North Carolina and Virginia. Environmental Health Perspectives, 2.004; volume 112 (3): 382-387.

- Queipo Zaragozá JA, García Ibarra F, Domínguez Hinarejosa C. Criptorquidia. Jano on line, 2.000; vol. 59, nº1363.

- Ray DE. Pesticide neurotoxicity in Europe: real risk and perceived risk. Neurotoxicology, 2.000; 21(1-2): 219-221.

- Real Decreto 363/1.995 de 10 de Marzo, por el que aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas. BOE núm 133 de 5 de Junio de 1.995, pág 16544-46.

- Real Decreto 99/2.003 de 24 de Enero, por el que se modifica el Reglamento sobre clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas aprobado por el Real Decreto 363/1995 de 10 de Marzo. BOE núm 30 de 4 de Febrero de 2.003.

- Reijnders PJH. Reprouctive failure in common seals feeding on fish from polluted coastal waters. Nature, 1.986; 324: 456-457.

- REMA (2.002). Los Métodos Alternativos y la Estrategia Europea de Evaluación de Sustancias Químicas. Red Española de Métodos Alternativos REMA, Ministerio de Sanidad y Consumo. CSIC. Madrid, 2.002; pág: 46.

- Repetto G. La Nueva Estrategia Europea sobre Sustancias Químicas: El impacto sobre los Métodos Alternativos. Rev. Toxicol., 2.002; 20: 82-83.

- Repetto M. Toxicología avanzada. Ed. Díaz de Santos. Madrid 1.995; pág: 566-590.

- Repetto M. Evaluación del riesgo tóxico. Toxicología de postgrado. Área de Toxicología de la Universidad de Sevilla. CD-ROM. Sevilla, 2.004.

- Resumen de Americas's Choice. Children's Health or Corporate Profit. The American People's Dioxin Report. Center for Health, Environment, and Justice., Coordinado por Dr. Stephen Lester y escrito y revisado por un conjunto de científicos médicos y toxicólogos de diversas escuelas e Institutos de Estados Unidos, 2.002.

- Richardson J, Chambers J. Effects of gestacional exposure to chlorpyrifos on postnatal central and peripheral cholinergic neurochemistry. J Toxicol Environ Health, 2.003; 66: 275-289.

- Riechmann J, Tickner J. (coords.) El principio de precaución. El medio ambiente y salud pública: de las definiciones a la práctica. Ed. Icara. Barcelona, 2.002.

- Rivas A, Olea N, Olea MF. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals: assessing the total estrogenic xenobiotic burden. Trends Analytical. Res, 1.997; 16:613-619.

- Rivas A, Pérez P, Crespo J, Ibarluzea J, Vidaña E, Fernández MF, Olea MF, Olea N. Organochlorine pesticide residues and breast cancer. Second European Pesticide Residue Workshop, Almería 1.998, pág: 197.

- Robledo N. Análisis de residuos de plaguicidas en hortalizas. Memorias. Ciclo de conferencias "Hacia una renovación ambiental en México". Facultad Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Cuernavaca, Morelos. México, 1.998.

- Rothman KJ. Epidemiología moderna . Ed. Díaz de Santos. Madrid, 1.987.

- Rosemann KD, Guss PS. Prevalence of congenital deficiency in serum cholinesterase. Arch Environ Health, 1.997; (52): 42-44.

- Ruiz JM, Quintela M, Barreiro R. Ubiquitous imposex and organotin bioaccumulation in gastropods nucella-lapillus from Galicia (NW Spain)- A possible effect of nearshore shipping. Marine Ecology-progress Series, 1.998; 164:237-244.

- Salmerón de Diego J. Precauciones con los productos Fitosanitarios. H. D. Del Ministerio de Agricultura, 1.988.

- Samo W. Pesticides and agriculture: Industry perspective. En: The International Conference on Regulatory Issues in crop protection and their implications for the Food Supply. Shuman JM ed. Boston, 1.997, 35-36.

- Sánchez Picón A. Historia y medio en el territorio almeriense. Universidad de Almería. Almería, 1.996.

- Sanjuán Estrada JF. Análisis de la evolución de la superficie invernada en la provincia de Almería mediante teledetección de imágenes thematic mapper (TM) del Satélite Landsat. Ed. FIAPA. Almería, 2.001.

- Santamarta J. Un futuro sin cloro. World Watch, 2.000; pág: 51-55.

- Scorer G, Farrington GH,. Congenital deformities of the testis and epididymitis. Nueva York: Appleton-Century-Crfts, 1.971.

- Seba DB, Snedaker SC. Frequency of occurrence of organochlorine pesticides in sea surface slicks in Atlantic and Pacific coastal waters. Mar Res, 1.995; 4:27-32.

- Sección de Toxicología Ambiental. Exposición a sustancias químicas y salud humana: Avances en la política de control de riesgo químico. Rev. Salud Ambiental, 2.002; 2 (2): 80-83.

- Shugart G. Frequency and distribucion of polygony in Grear Lakes herring gulls in 1978. Condor, 1.980; 82: 426-429.

- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main K. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Human Reproduction, 2.001; 16(5): 972-978.

- Sonnenschein C, Soto AM. A updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists. J Steroid Biochem Mol Biol, 1.998; 65:143-150.

- Soto AM, Chung KL, Sonnenschein C. The pesticides endosulfan, toxaphene and dieldrin have estrogenic effects on human estrogen sensitive cells. Environ Health Perspect , 1.994; 102:380-383.

- Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernández MF, Olea N, Olea-Serrano MF.: The E-Screen as a tool to identify estrogens: An update on estrogenic environmental pollutants. *Environ. Health Perspect.*, 1.995; 103:113-122.

- Statement from the work session on health effects of contemporary-use pesticides: The wildlife/human connection. *Toxicol Industrial Health*, 1.999; 15: 1-5.

- Sultan Ch, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, Lumbroso S, Nicolas JC. Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2.001.

- Swedish National Chemicals Inspectorate. Risk Assessment - bis(2-ethylhexyl) phthalate (CAS-No.: 117-81-7). KEMI: Solna, 2.000.

- Swerdlow AJ, Higgins CD, Pike MC. Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *Br Med J*, 1.997; 314: 1507-1511.

- Tahmaz N, Soutar A, Cherrie JW. Chronic fatigue and organophosphate pesticides in sheep farming: a retrospective study amongst people reporting to a UK pharmacovigilance scheme. *Ann Occup Hyg*, 2.003; 47(4): 261-267.

- Takasugi N. Research trace of endocrine disrupting chemicals. *Nippon Rinsho*, 2.000; 58 (12): 2387-2392.

- Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1.996; 348: 429-32.

- Thompson B, Coronado GD, Grossman JE, Puschel K, Solomon CC, Islas I, et al. Pesticide take-home pathway among children of agricultural workers: study design, methods, and baseline findings. *J Occup Environ Med*, 2.003; 45: 42-53.

- Thonneau P, Abell A, Larsen SB, Bonde JP, Joffe M, Clavert A, et al. Effects of pesticide exposure on time to pregnancy. *Am J Epidemiol* 1.999; 150 (2): 157- 163.

- Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, et al. Male Reproductive Health and Environmental Xenoestrogens. *Environmental Health Perspectives*, 1.996 ; 104 (Suppl 4): 741-803.

- Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*, May-Jun 2.002; 7 (3): 282-6.

- Torres CM, Pico Y, Redondo MJ, Manes J. Matrix solid phase dispersion extraction procedure for multiresidue pesticide analysis in oranges. *J. Chromatography A*, 1.996; 719:95-103.

- Trussell JC, Lee PA. The relationship of cryptorchidism to fertility. *Curr Urol Rep*, 2.004; 5(2): 142-148.

- Tzvetkova P, Tzvetkov D. Etiopathogenesis of cryptorchidism and male infertility. *Arch androl*, 1.996; 37(2): 117-125.

- Ushinohama K. Impaired ovulation by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TDCC) in immature rats treated with equine chorionic gonadotropin. *Reprod. Toxicol.*, 2.001; 15 (3): 275-280.

- Van der Berg M, Birnbaum L, Bosveld BTC, et al. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environmental Health Perspective* 1.998; 106: 775-92.

- Vandevort CA. Mechanisms of toxicity of dioxin-like compounds to ovarian cells. Crisp Data Base National Institutes of Health, 2.000.

- Vidair CA. Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human. Toxicol Appl Pharmacol, 2.004; 196(2): 287-302.

- Vilardell E. Enfermedades de las gónadas. En Medicina Interna 11^a ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 1.988; pág 1948-1970.

- Vonier PM, Crain DA, MacLachlan JA, Guillette LJ, Arnold SF. Interactions of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. Environmental Health Perspectives, 1.996; 104:1.318-1.322.

- Wang J, Wang B. Study on risk factors of cryptorchidism. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2.002; 23(3): 190-193.

- Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE: Cryptorchidism and hypospadias in sons of gradeners and farmers. Environ Health Perspect, 1.998; 106:793-796.

- Weinger M. Educación de los trabajadores agrícolas sobre los plaguicidas: estudio de un caso. En Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo (OIT). Ed. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid, 2.001.

- Weiss B, Amler S, Amler RW. Pesticides . Pediatrics, 2.004; 113(suppl 4): 1030-1036.

- Weisglas-Kuperus N. Neurodevelopmental, immunological and endocrinological indices of perinatal human exposure to PCBs and dioxins. *Chemosphere* 37: 1845-1853., citado en Pat Costner, *Greenpeace Dioxin Elimination*, 1.998; pág. 26.

- WHO European Centre for Environment and Health. International Programme on Chemical Safety. Assessment of the health risk of dioxins: re-evaluation of the Tolerable Daily Intake (TDI). WHO Consultation, 25-29 de mayo de 1.998, Ginebra (Suiza).

- Wolff MS, Toniolo PG, Lee EW, Rivera M, Dubin N. Blood levels of organochlorines residues and the risk of the breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1.993; 85:648-652.

- Woodward AH, Percibal M, Jennings, Moore C: Low clutch viability of American alligators of Lake Apopka, Florida. *Science*, 1.993; 56:52-63.

- Yélamos F, Díez F, Martín C, Blanco JL, García MJ, Lardelli A, Peña JF. Intoxicaciones agudas por insecticidas organofosforados en la provincia de Almería. estudio de 187 casos. *Med Clín (Barc)*, 1.992; 98: 681-684.

- Yturriaga R, Pérez-Caballero C. Criptorquidia. En: Gónadas. Actualizaciones en Endocrinología. Diéquez C, Yturriaga R (ed). Mc Graw-Hill-Interamerica, SAU, Madrid, 2.001, pági: 137-147.

- Zalko D. Biotransformations of Bisphenol A in a mammalian model: Answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice. *Environmental Health Perspectives*, 2.003; 111: 309-319.

